

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE

**EFEITOS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA DURANTE O
EXERCÍCIO RESISTIDO ISOCINÉTICO NA RESPOSTA
CARDIOVASCULAR E FADIGABILIDADE DO QUADRÍCEPS EM
INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ISQUÊMICA**

VINICIUS ZACARIAS MALDANER DA SILVA

ORIENTADOR: GERSON CIPRIANO JUNIOR

DEFESA DE TESE

BRASÍLIA - DF: 29 DE JANEIRO DE 2014.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TECNOLOGIAS DA SAÚDE

**EFEITOS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA DURANTE O
EXERCÍCIO RESISTIDO ISOCINÉTICO NA RESPOSTA
CARDIOVASCULAR E FADIGABILIDADE DO QUADRÍCEPS EM
INDIVÍDUOS COM CARDÍACA ISQUÊMICA**

VINICIUS ZACARIAS MALDANER DA SILVA

Área de concentração: promoção, prevenção e intervenção em saúde.

Linha de pesquisa: saúde, funcionalidade, ocupação e cuidado.

Tese de Doutorado submetida ao programa de Pós-Graduação em Ciências e Tecnologias da Saúde da Universidade de Brasília como parte dos requisitos necessários para a obtenção do Grau de Doutor.

APROVADA POR:

GERSON CIPRIANO JUNIOR (UnB)(ORIENTADOR)

JOÃO PAULO CHIEREGATO MATHEUS – EXAMINADOR INTERNO 1

JOÃO LUIZ QUAGLIOTTI DURIGAN – EXAMINADOR INTERNO 2

AUDREY BORGUI SILVA – EXAMINADORA EXTERNA 1

GASPAR ROGERIO DA SILVA CHIAPPA – EXAMINADOR EXTERNO 2

BRASÍLIA - DF: 29 DE JANEIRO DE 2014

DEDICATÓRIA, AGRADECIMENTOS E HOMENAGENS

À Deus, por sempre mostrar-me o melhor caminho, me guiando e protegendo por toda essa trajetória pessoal, profissional e acadêmica;

Aos meus pais, Maria Lisete e Zacarias, que sempre estiveram ao meu lado, me dando todo o suporte para que eu pudesse desenvolver minha vida acadêmica, além de me guiarem para o melhor caminho;

À minha esposa e eterna companheira Patrícia, que sempre dividiu comigo as alegrias e tristezas, e por isso a escolhi para dividir minha vida e meus momentos com ela, sendo sempre a primeira pessoa a me incentivar para que eu alcance meus objetivos. Te amo demais!!;

Ao meu orientador, Professor Gerson Cipriano Junior, com sua sabedoria e tranquilidade me conduziu com maestria durante toda a formação acadêmica para o título de doutor, além de se tornar um sincero e ótimo amigo, no qual pretendo sempre estar em contato e presente em minha vida;

Aos companheiros do Grupo de Pesquisa em Reabilitação Cardiorrespiratória e Tecnologias Assistivas em Fisioterapia, pela ajuda nas coletas de dados, nas discussões clínicas, na escrita dos manuscritos e pelos bons momentos compartilhados nesse período; um agradecimento em especial a Dra. Alexandra Lima pela ajuda no recrutamento dos indivíduos e avaliação cardiológica; e ao Fillipe Vargas pela grande contribuição na coleta de dados do artigo científico 2;

Aos amigos da quadra 215 sul, pelo companherismo e por entenderem minha ausência em muitos momentos importantes em suas vidas;

Aos colegas do Hospital das Forças Armadas e Hospital de Base do Distrito Federal, por serem flexíveis e compreensíveis às minhas necessidades de horário e folgas;

A todos os voluntários participantes da pesquisa. Sem a colaboração de todos isso não seria possível!!

MUITO OBRIGADO!!!!

RESUMO

Introdução: A seguinte tese constou de 2 estudos descritos a seguir. O **Estudo 1** teve como objetivos: 1) Avaliar o impacto fisiológico da VNI durante exercício resistido isocinético de quadríceps em indivíduos com insuficiência cardíaca (NYHA II e III) e 2) determinar o efeito da VNI na *performance* do exercício resistido isocinético de quadríceps em indivíduos com insuficiência cardíaca (NYHA II e III). **Métodos:** Foi realizado um ensaio clínico randomizado cruzado com 10 indivíduos do gênero masculino (idade 57 ± 9 anos, Fração de Ejeção $28 \pm 7\%$). Sujeitos incluídos no estudo realizaram 2 sequências de exercício resistido (contrações concêntricas) para quadríceps no dinamômetro isocinético, separados por 72 horas de intervalo. O exercício resistido aplicado foi o concêntrico dos extensores de joelho no lado dominante, com velocidade de $60^\circ/\text{segundo}$. Os indivíduos realizaram 5 séries de 10 repetições durante as 2 sequências de exercício resistido e cada série foi separada por 2 minutos de intervalo. Os sujeitos executaram a intervenção da ventilação com pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis (BV) ou ventilação SHAM (SV) 20 minutos antes e durante toda a execução da sequência do exercício resistido, em uma forma randomizada cruzada. A frequência cardíaca (FC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD) foram mensuradas no repouso, pico de exercício e recuperação. O duplo produto (DP) foi calculado a partir da multiplicação da FC pela PAS e a pressão de pulso (PP) foi calculado pela diferença entre a PAS e PAD. Variações no pico de torque (ΔPT), trabalho total (ΔTW) e potência (ΔPw) entre a 5ª e 1ª série também foram mensuradas. A percepção subjetiva do esforço também foi avaliada através da escala de Borg antes e após a execução dos exercícios. O teste de ANOVA *two way* com pós teste de múltiplas comparações de Bonferroni foi utilizado para a comparação da resposta cardiovascular (FC, PAS, PP, DP e PAD) entre o repouso, pico de exercício e recuperação. O teste t não pareado foi utilizado para as variáveis de *performance* no exercício e percepção subjetiva do esforço. Valores de $p < 0.05$ foram considerados como estatisticamente significativos. **Resultados:** Comparada a intervenção SHAM, BV reduziu significativamente a FC, PAS, PP e DP durante o repouso e pico de exercício ($p < 0.01$). Não houve diferença significativa na PAD nesses três momentos. BV também reduziu significativamente o ΔPT , ΔTW e ΔPW ($p < 0.05$) comparada a SV. Houve redução no desconforto das pernas e dispnéia na intervenção BV quando comparada à SV ($p < 0.05$). **Conclusão:** BV reduziu o *stress* cardiovascular e a fadigabilidade do quadríceps durante exercício resistido isocinético em pacientes com IC. Esses resultados sugerem que a utilização da BV durante programas de treino resistido pode ser benéfica para essa população, podendo permitir assim que os indivíduos com IC possam atingir maiores cargas de trabalho durante programas de reabilitação cardiovascular. O **Estudo 2** teve como objetivo avaliar a

fadigabilidade e desempenho durante teste de *endurance* isocinético dos extensores de joelho. **Métodos:** ensaio clínico randomizado cruzado com 10 indivíduos do gênero masculino (idade 56 ± 10 anos, Fração de Ejeção $30 \pm 8\%$). Sujeitos incluídos no estudo realizaram 2 sequências de exercício resistido (contrações concêntricas) para quadríceps no dinamômetro isocinético, separados por 72 horas de intervalo. O exercício resistido aplicado foi o concêntrico dos extensores de joelho no lado dominante, sendo realizado um teste de força máxima isocinética com 3 movimentos com velocidade angular de $60^\circ/s$ (Pico de torque (PT) em Nm, relação entre PT e peso corporal (PT/PC)); 2) teste de resistência muscular, no qual os indivíduos foram incentivados a realizarem 25 movimentos de extensão e flexão do joelho do membro dominante, em velocidades pré-estabelecidas de $90^\circ/\text{seg}$ e $300^\circ/\text{seg}$, respectivamente (trabalho total (Tw, expresso em J), potência total (Pw, expressa em W) e índice de fadiga (IF - expresso pela relação percentual entre os 3 maiores valores e os 3 menores valores do trabalho realizado). Durante a execução do protocolo, foram posicionados eletrodos de eletromiografia de superfície para coletas de dados da Frequência Mediana (FMD) do vasto medial, sendo analisados seus valores nos momentos 0%, 25%, 50%, 75% e 100% do tempo total de exercício (Tlim). Os sujeitos executaram a intervenção da ventilação com pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis (BV) ou ventilação SHAM (SV) 20 minutos antes e durante toda a execução da sequência do exercício resistido isocinético, em uma forma randomizada cruzada. Para a análise dos dados, a análise de variância (ANOVA) *two way* avaliou diferenças da FMD entre as intervenções nos diferentes tempos. O teste de múltiplas comparações de Bonferroni foi realizado quando diferenças significativas eram encontradas. **Resultados:** As variáveis isocinéticas, dispnéia e desconforto da perna pré e pós exercício foram avaliadas pelo teste t não pareado. Um valor de $P < .05$ foi considerado significativo para todos os testes. Considerando todas as medidas de função muscular, dispnéia e desconforto da perna durante BV, os indivíduos não apresentaram diferenças significativas para o PT, PT/PC, TW e Pw. O IF apresentou menores valores durante BV quando comparados a SV. Houve diferença significativa no desconforto das pernas e dispnéia na intervenção BV quando comparada à SV ($P < .05$). Em relação a frequência mediana, a intervenção BV apresentou uma menor tendência a queda quando comparada a SV), principalmente do meio ao final do tempo total de exercício. Não houve diferenças significativas entre as intervenções nos instantes 0 e 25% do Tlim. **Conclusão:** Concluímos que a intervenção BV reduziu a fadigabilidade dos extensores de joelho, com melhora na percepção do esforço durante o protocolo de exercício resistido isocinético.

Palavras-chaves: doenças cardiovasculares; ventilação não invasiva; terapia por exercício.

ABSTRACT

Introduction: The following thesis consisted of two studies described below. Study 1 aimed to: 1) assess the physiological impact of noninvasive ventilation (NIV) during isokinetic quadriceps resistance exercise in individuals with heart failure (NYHA II and III), and 2) determine the effect of NIV in the performance of isokinetic quadriceps resistance exercise in individuals with heart failure (NYHA II and III). **Methods:** A randomized crossover trial was conducted with 10 male subjects (age 57 ± 9 years, ejection fraction (EF) 28 ± 7 %). Subjects included in the study underwent 2 bouts of isokinetic resistance exercise (concentric contractions) for the quadriceps on isokinetic dynamometer, separated by 72 hours apart. Resistance exercise applied was concentric knee extensors of the dominant leg with a speed of $60^\circ/\text{second}$. The subjects performed 5 sets of 10 repetitions during resistance exercise 2 bouts and each set was separated by 2 minute interval. The subjects performed the intervention of ventilation with positive airway pressure on two levels (BV) or SHAM ventilation (SV) 20 minutes before and throughout the execution of the sequence of resistance exercise in a randomized crossover trial. Heart rate (HR), systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) were measured at rest, peak exercise and recovery. Changes in peak torque (ΔPT), total work (ΔTW) and power (ΔPw) between the 5th and 1st series were also measured. The perceived exertion was also assessed by the Borg scale before and after the execution of the exercises. The test of two-way ANOVA with post hoc test Bonferroni multiple comparison was used to compare the cardiovascular response (HR, SBP, pulse pressure (PP), double - Product (DP) and DBP) between rest, peak exercise and recovery. Unpaired t test was used for variables in exercise performance and perceived exertion. P values < 0.05 were considered as statistically significant. **Results:** Compared to SV, BV intervention significantly decreased HR, SBP, PP and DP during rest and peak exercise ($p < 0.01$). There was no significant difference in DBP in these three moments. BV also significantly reduced the ΔPT , ΔTW and ΔPW ($p < 0.05$), compared to SV. There was significant difference in leg perceived exertion and dyspnea between BV and SV ($p > 0.05$) interventions. **Conclusion:** BV reduced cardiovascular stress and fatigue during isokinetic quadriceps resistance exercise in patients with HF. These results suggest that the use of BV during resistance training programs can be beneficial to this population and can thereby enable individuals with HF pose achieve higher workloads during cardiac rehabilitation programs. The study 2 aimed to evaluate fatigue and endurance performance during isokinetic testing of the knee extensors. **Methods:** randomized crossover with 12 male subjects (age 56

± 10 years, EF 30 ± 8 %) clinical trial. Subjects included in the study underwent 2 sequences resistance exercise (concentric contractions) for the quadriceps isokinetic dynamometer, separated by 72 hours apart. The applied resistance exercise was concentric of knee extensors on the side dominant maximal isokinetic strength testing with 3 moves with an angular velocity of $60^\circ/\text{s}$ (peak torque (PT) in Nm, relationship between PT and body weight (PT / BW)), 2) muscle endurance, in which individuals were encouraged to perform 25 movements of extension and flexion of the knee of the dominant member in predetermined speeds of $90^\circ/\text{sec}$ and $300^\circ/\text{sec}$, respectively (total work (Tw, expressed in J), total power (Pw expressed in W) and fatigue index (FI - expressed by the ratio between the 3 highest values and 3 lowest values of the work). During the execution of the protocol, were positioned electrodes for surface electromyography data collection Median Frequency (FMD) of the vastus medialis was analyzed their values at 0%, 25%, 50%, 75% and 100% of the total exercise time. Subjects performed the intervention ventilation with positive airway pressure on two levels (BV) or SHAM ventilation (SV) 20 minutes before and throughout the execution of the sequence of isokinetic resistance exercise, in a randomized cross. To analyze data, analysis of variance (ANOVA) two way evaluated FMD differences between interventions in different times. Bonferroni's test multiple comparison was performed when significant differences were found. Isokinetic variables, dyspnea and leg discomfort of pre and post exercise were assessed by t test unpaired. A P value $< .05$ was considered significant for all tests. **Results:** Whereas all measures of muscle function, dyspnea and leg discomfort during BV, subjects showed no significant differences for PT, PT / BW, TW and Pw. IF showed lower values for BV compared to SV. Significant difference in leg discomfort and dyspnea in the BV intervention compared to SV ($P < .05$). Regarding the FMD, the BV intervention showed a lower trend fall compared to SV, mainly through the end of the total exercise time. There were no significant differences between interventions at times 0 and 25%. **Conclusion:** We conclude that the BV intervention significantly reduced the fatigability of extensor knee and effort perception during isokinetic resistance exercise protocol.

Key words: cardiovascular diseases; noninvasive ventilation; exercise therapy.

LISTA DE TABELAS

ARTIGO CIENTÍFICO 1

- Tabela 1:** Características gerais da população 26
- Tabela 2:** Variáveis cardiovasculares nos pacientes com insuficiência cardíaca durante o protocolo de estudo..... 28
- Tabela 3:** Comparação entre as intervenções ventilação com pressão positivas nas vias aéreas com dois níveis pressóricos (BV) e ventilação sham (SV) para a percepção do esforço subjetiva avaliada pela escala de Borg ao final do protocolo de exercício resistido 29

ARTIGO CIENTÍFICO 2

- Tabela 1:** Características gerais da população do Estudo 41
- Tabela 2:** Parâmetros de função muscular, dispnéia e desconforto da perna com as intervenções BV e SV nos indivíduos com insuficiência cardíaca..... 42

LISTA DE FIGURAS**ARTIGO CIENTIFICO 1**

- Figura 1:** Desenho experimental do estudo20
- Figura 2:** Roteiro da Coleta de Dados21
- Figura 3:** Resposta cardiovascular e de variáveis isocinéticas em pacientes com IC durante os protocolos de BV e SV27
- Figura 4:** Medidas cardiovasculares durante exercício resistido isocinético nos indivíduos com Insuficiência Cardíaca28

ARTIGO CIENTIFICO 2

- Figura 1:** Comparação da frequência mediana durante o protocolo de exercício entre as intervenções BV (bolas pretas) e SV (bolas brancas).....42

LISTA DE ABREVIACOES, NOMENCLATURAS E SÍMBOLOS

IC	Insuficiência cardfica
BNP	Peptídeo natriurético atrial
OMS	Organização Mundial de Saúde
VNI	Ventilação Não Invasiva
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
VO ₂	Consumo de Oxignio
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
BV	Ventilação com pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis
SV	Ventilação SHAM
FC	Frequência Cardfica
PAV	Ventilação Assistida Proporcional
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PAD	Pressão Arterial Diastólica
DP	Duplo Produto
PP	Pressão de Pulso
PT	Pico de Torque
Tw	Trabalho Total
Pw	Potência Total
Δ	Variação
VE	Ventilação Minuto
FMD	Frequência Mediana
TECP	Teste de Exercício Cardiopulmonar
CVF	Capacidade Vital Forçada
VEF1	Volume Expiratório Forçado no 1 ^o segundo
Pimax	Pressão Inspiratória Máxima
Pemax	Pressão Expiratória Máxima

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	11
1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO	11
1.2. REFERENCIAL TEÓRICO	11
2. ARTIGO CIENTÍFICO 1.....	17
INTRODUÇÃO	
MÉTODOS	
RESULTADOS	
DISCUSSÃO	
3. ARTIGO CIENTÍFICO 2.....	34
INTRODUÇÃO	
MÉTODOS	
RESULTADOS	
DISCUSSÃO	
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS	46
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	47
ANEXOS.....	57

1. INTRODUÇÃO GERAL

1.1. CONTEXTUALIZAÇÃO

A presente tese apresenta parte dos resultados das atividades desenvolvidas pelo grupo de Reabilitação Cardiorrespiratória e Tecnologias Assistivas em Fisioterapia, do programa de pós graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde da Faculdade Ceilândia da Universidade de Brasília, vinculados ao projeto intitulado: **Ajustes cardiorrespiratórios, metabólicos e vasculares frente a diferentes metodologias de exercício resistido em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica**, no período de Julho de 2011 a Outubro de 2013.

1.2. REFERENCIAL TEÓRICO

A insuficiência cardíaca (IC) representa um ônus significativo de cuidados de saúde pública em muitos países. Esta doença geralmente ocasiona limitações nos aspectos social e produtivo, com impacto negativo na qualidade de vida e funcionalidade dos indivíduos acometidos por ela, frequentemente associada com altas taxas de morbidade e mortalidade ¹. Estima-se que 45,9% da população mundial tem algum tipo de doença crônica não transmissível, sendo a mais frequente as afecções cardiovasculares, com uma prevalência de 35% entre os indivíduos com mais de 40 anos no Brasil ². Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), 80% dos casos de doenças cardiovasculares poderiam ser evitados com a adoção de um estilo de vida mais saudável, incluindo a prática regular de atividade física, controle alimentar e cessação do tabagismo³.

No Brasil as doenças cardiovasculares representaram a terceira principal causa de internações (875.003 casos), sendo a causa mais frequente de hospitalização por doença cardiovascular, com um gasto anual aproximado de 25 milhões de reais no ano de 2013 ⁴. Além disso, com o envelhecimento da população, a incidência de IC deverá aumentar nas próximas décadas. Com o acelerado crescimento da prevalência da IC, há um consenso de que a adoção precoce de estratégias de prevenção de doenças e promoção de saúde pode ser capaz de reduzir os fatores de risco, impactando assim positivamente na saúde da população.

Na IC, as alterações hemodinâmicas associadas à doença se caracterizam por resposta inadequada ao débito cardíaco e elevação das pressões pulmonar e venosa sistêmica ⁵. O coração apresenta alterações nos seus mecanismos contráteis, que são

influenciados pela pré e pós carga ⁶. A pré carga é definida como a tensão exercida na parede ventricular após a contração atrial e é diretamente dependente do retorno venoso. Ou seja, quanto maior retorno venoso, maior será o volume diastólico ventricular e conseqüentemente maior será a pré carga ^{6; 7}. A pós carga ventricular é definida como a carga contra a qual o coração contrai durante a sístole ventricular. É determinada por fatores como a impedância dos vasos, tamanho e espessura dos ventrículos, além do volume e massa do volume ejetado. O aumento da resistência causa diminuição na contratilidade e, conseqüentemente, diminuição no volume sistólico. As alterações na pré e pós carga levam a alteração na capacidade da bomba, levando ao quadro de IC, que pode ser de instalação aguda ou crônica ⁷.

Diversos fatores podem levar a falência da bomba cardíaca, como: arritmias, hipertensão arterial, valvulopatias, agressão tóxica ao miocárdio (miocardiopatia alcoólica) e isquemia ⁸. Quando há uma oclusão no fluxo coronariano como no infarto agudo do miocárdio, ocorre importante disfunção miocárdica e conseqüentemente um grande percentual dos ventrículos podem ser afetados, acarretando disfunção na bomba e redução do débito cardíaco. Sendo assim, a IC de origem isquêmica apresenta grande grau de disfunção miocárdica e impacto na funcionalidade e qualidade de vida nos indivíduos com esse acometimento ^{6; 8}.

A classificação da IC é baseada em dois princípios: O primeiro relaciona-se à progressão da doença e é dividida em quatro estágios. O estágio A inclui indivíduos sob o risco de desenvolver a IC, mas ainda sem alterações estruturais cardíacas e sintomatologia. O estágio B refere-se àqueles que possuem lesão estrutural cardíaca sem sintomatologia; o estágio C engloba os indivíduos com lesão estrutural e sintomatologia e o estágio D inclui os indivíduos refratários ao tratamento clínico.

O segundo princípio considera a classificação da IC baseada na sintomatologia, propondo quatro classes funcionais de acordo com a *New York Heart Association* (NYHA), assim descritas: classe I, sem sintomatologia; classe II, apresenta leve limitação durante a atividade física, mas assintomático em repouso; classe III, marcada por limitação por dispnéia e fadiga durante a atividade física; e classe IV, os indivíduos que apresentam sintomatologia em repouso.

Nos últimos anos, ampliaram-se os conhecimentos fisiopatológicos sobre a IC. As principais alterações fisiopatológicas encontradas são: alterações do miócito e remodelamento cardíaco; disfunção endotelial; ativação neuro – humoral e pró-inflamatória; disfunção

autônoma; apoptose e liberação de fatores de crescimento, hormônios e peptídeos natriuréticos (peptídeo natriurético atrial ou BNP) ^{6,7}.

As manifestações clínicas mais frequentes da IC são a fadiga precoce e a dispnéia, que limitam a tolerância ao exercício nessa população ⁹. O principal estímulo para a dispnéia nesses indivíduos ainda é incerto e objeto de investigação clínica ¹⁰. Tem sido proposto nessa população que a dispnéia origina-se da estimulação dos metaboloreceptores e quimiorreceptores, resultando em aumento do estímulo ao centro respiratório e maior ativação da musculatura ventilatória ¹¹. Os quimiorreflexos são os principais mecanismos de controle e regulação das respostas ventilatórias as mudanças de oxigênio e dióxido de carbono arterial, e sua resposta está exacerbada na população com IC ¹². Isso pode ocasionar uma piora nos ajustes ventilatório e circulatório durante o esforço nessa população, contribuindo para a intolerância ao exercício ¹³.

Nas últimas décadas, o tratamento da IC apresentou grandes progressos. Dentre as modalidades terapêuticas propostas para o manejo desses indivíduos, o treinamento físico, incluindo o exercício resistido, é atualmente aceito e incluído como uma das importantes terapias que influenciam na qualidade de vida dos indivíduos com IC ¹⁴, em virtude da força muscular estar intimamente relacionada com a patogênese e prevenção de doenças crônicas ¹⁵. Com isso, os exercícios resistidos dinâmicos gradualmente são inseridos em programas de reabilitação para essa população, com importantes efeitos na força muscular periférica, disfunção endotelial e redução de marcadores inflamatórios sistêmicos que ajudam na perpetuação da disfunção muscular nessa população ¹⁶.

Estudos prévios demonstram que indivíduos com IC apresentam importante redução da massa muscular e desenvolvimento da miopatia oriunda da doença, que relaciona-se com o seu grau de severidade ¹⁷, capacidade de exercício ¹⁸ e mortalidade nessa população ¹⁹. O desequilíbrio entre os processos anabólicos e catabólicos têm sido propostos como os determinantes da fisiopatologia da miopatia da musculatura esquelética nessa população ²⁰. O aumento da degradação de proteínas, da circulação de citocinas pró-inflamatórias e do *stress* oxidativo são características comuns da atrofia muscular induzida por doenças sistêmicas, como a IC ¹⁸. A diminuição na densidade mitocondrial, redução na superfície das cristas mitocondriais, aumento na proporção de fibras do tipo II (fadigabilidade mais rápida) são características bem marcantes na evolução da IC, refletindo numa intensa redução da capacidade oxidativa dos músculos, aumentando assim a tendência a fadiga precoce nesses indivíduos ²¹.

Adicionalmente, o exercício resistido tem sido estabelecido como uma importante ferramenta terapêutica, por seus efeitos benéficos na estrutura e função muscular, ativação de vias de anabolismo muscular (vias hipertróficas), redução do stress oxidativo e disfunção endotelial em indivíduos com doenças com IC²². A Associação Européia de Reabilitação e Prevenção Cardiovascular recomenda a utilização dos exercícios resistidos na população com IC, com frequência de 2 a 3 vezes por semana, trabalhando grandes grupos musculares, com 3 a 5 séries com intervalos de recuperação de 1 a 2 minutos entre cada série de exercício^{23;24}.

Uma das formas utilizadas para avaliação e treino de força muscular periférica é através do dinamômetro isocinético, dispositivo que controla a velocidade do exercício²⁵. Quanto mais força é exercida sobre a alavanca do dinamômetro, mais energia do membro em movimento é absorvida pelo mecanismo de controle é retornada como resistência adicional ao movimento. Dessa forma, o movimento ocorre a uma velocidade constante pré determinada durante a faixa de movimento proposta pelo examinador²⁶. Com o método isocinético, a máxima força muscular aplicada sobre uma faixa de movimento pode ser mensurada, em condições dinâmicas, quando a velocidade pré-configurada é alcançada^{25;26}.

Em um grande número de aplicações, a dinamometria isocinética possibilita a geração de dados para o treinamento físico e uso clínico em determinadas populações²⁷. Alguns dos parâmetros mais comuns são^{25;26}:

- Pico de Torque (*peak torque - PT*): Parâmetro mais utilizado pela literatura. Representa o mais alto na curva de torque e depende da posição e velocidade angular, medido em newton-metro (Nm);
- Velocidade angular: velocidade de deslocamento do conjunto alavanca – membro, geralmente medida em graus por segundo (°/s);
- Trabalho Total (*total work – TW*): produto do torque pela distância, representa a energia realizada durante o esforço muscular no movimento proposto, geralmente medido em Joules (J);
- Potência (*Power – Pw*): trabalho dividido pelo tempo necessário em realizá-lo, expressa em watts (W).

Indivíduos com IC apresentam redução no pico de torque isométrico de quadríceps, que relaciona-se com baixa capacidade de exercício e grau de severidade da doença^{28;29}. Com isso, estratégias que visam aumentar a força muscular (como o treino resistido) podem ser benéficas para essa população.

Os fatores psico-sociais, como a ansiedade, medo e personalidade podem afetar as respostas somáticas. Com isso, recomenda-se que sejam observados tanto dados objetivos (quantitativos) como subjetivos (qualitativos) para melhorar a eficiência da prescrição e prática das atividades físicas³⁰. Desde então, escalas de percepção vêm sendo amplamente empregadas em pesquisas que objetivam medir esforços físicos. Os estudos baseiam-se principalmente na avaliação de três domínios: percepção local do esforço (fadiga e/ou dor da musculatura envolvida); percepção geral do esforço (resposta cardiopulmonar) e componente emocional (aversão a tarefa). É de extrema importância que esses componentes sejam concomitantemente quando o objetivo for avaliar diferenças nos níveis de intensidade do exercício^{30; 31}.

Uma das principais escalas utilizadas para avaliar a percepção subjetiva do esforço (PSE) durante programas de reabilitação e treinamento físico é a escala de PSE de Borg³¹. A avaliação da intensidade é feita através da falta de ar e fadiga durante exercícios contínuos, sintomas nos quais estão intimamente relacionados com a intolerância ao exercício na população com IC^{16; 30}.

Indivíduos com IC apresentam resposta exarcebada ao esforço durante a prática de exercício, que pode estar associada à ajustes inadequados do sistema cardiovascular (pela presença da disfunção autonômica, alterações na sensibilidade baroreflexa e mudanças nas respostas cronotrópicas e inotrópicas cardíacas) e a exarcebação do metaborreflexo muscular com redução do fluxo sanguíneo periférico e sobrecarga ventilatória³².

Indivíduos com IC podem interromper uma sessão de exercício em virtude da exarcebação dos sintomas de fadiga de musculatura periférica, dispnéia e desconforto³³. O músculo esquelético pode ser a chave transdutora da sensação de dispnéia e fadiga nessa população. O acúmulo de metabólitos durante o exercício como o lactato, adenosinas e íons hidrogênio nos músculos ventilatórios podem aumentar a atividade simpática vasoconstritora, com o objetivo de redistribuir o fluxo sanguíneo dos músculos periféricos para os músculos ventilatórios^{32; 34}. Portanto, o músculo ventilatório pode competir com o músculo periférico pelo volume sanguíneo circulante durante o exercício, especialmente em indivíduos que apresentam redução na oferta de oxigênio aos tecidos, como a IC³⁵. Com isso, é razoável assumir que alguma intervenção que possa alterar positivamente a função cardiovascular e sua interação com o sistema locomotor, reduzindo a demanda aos tecidos possa interferir na percepção de dispnéia e tolerância ao exercício.

Uma das estratégias que visam otimizar a função cardiovascular, reduzir o trabalho ventilatório e a percepção do esforço durante o exercício é a utilização da ventilação não invasiva (VNI) com pressão positiva nas vias aéreas³⁶. A VNI é definida como o uso de ventilação assistida sem o uso de uma via aérea artificial (cânula de traqueostomia e/ou tubo endotraqueal)³⁷, e pode ser considerada como formas de administração da terapia a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e ventilação positiva bi-nível nas vias aéreas (BI-LEVEL ou BIPAP)^{37; 38}.

A VNI durante o exercício nessa população visa reduzir o trabalho ventilatório, melhorar a oxigenação tecidual, reduzir a congestão cardíaca e melhorar o volume de ejeção nessa população, pelos efeitos oriundos do aumento da pressão intratorácica, com repercussões na pré e pós carga cardíaca³⁹. Lalande et al⁴⁰ demonstraram aumentos no volume sistólico do ventrículo esquerdo e índice cardíaco em pacientes com IC durante exercício em bicicleta de moderada intensidade com a aplicação de pressão positiva expiratória nas vias aéreas (PEEP ou EPAP). O'Donnell et al⁴¹ demonstraram que a VNI melhora a capacidade de exercício e fluxo sanguíneo periférico em pacientes com IC durante exercícios de carga constante em bicicleta, e que foi associado com menor desconforto para as pernas. Lima Eda et al⁴² observaram que o uso de CPAP em pacientes IC classificados com NYHA II e III apresentou efeitos benéficos na dispnéia, concentração de lactato e distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos. Borgui-Silva et al⁴³ demonstraram que a ventilação positiva bi-level nas vias aéreas melhorou a saturação periférica de oxigênio e reduziu a fadigabilidade de quadríceps durante exercício resistido isocinético de quadríceps em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica. Em nosso conhecimento, o efeito da VNI durante exercício resistido na resposta cardiovascular, desempenho do exercício e fadigabilidade do quadríceps na população com IC ainda não havia sido objeto de estudo.

Assim, com o presente projeto procurou-se investigar o efeito da VNI nos ajustes cardiovasculares, no desempenho muscular e fadigabilidade de quadríceps na população com IC, o que pode auxiliar em uma melhor resposta do exercício resistido em programas estruturados de reabilitação cardiovascular.

Dessa forma, a presente tese constou de 2 artigos que serão apresentados a seguir.

2. ARTIGO CIENTÍFICO 1

VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA MELHORA A RESPOSTA CARDIOVASCULAR E FADIGABILIDADE DO QUADRÍCEPS EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Vinicius Z. Maldaner da Silva MSC, PT ^{1,2}

Alexandra Lima MD ^{1,2}

Graziella B. Cipriano PhD, PT ¹

Marianne Lucena da Silva MSC, PT ¹

Filippe V Campos, PT ¹

Ross Arena, PhD, PT, FAACVPR, FAHA, FACSM ³

Wagner Rodrigues Martins PhD, PT ¹

Gaspar Chiappa, PhD, PT ⁴

Martim Bottaro PhD, PE ⁵

Gerson Cipriano, Jr PhD, PT ¹

¹ Divisão de Fisioterapia e Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília, Brasil.

² Departamento de Ergometria e Medicina do Esporte, Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília, Brasil.

³ Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde Aplicadas, Universidade de Illinois, Chicago, IL, EUA.

⁴ Laboratório de Fisiopatologia do Exercício, Departamento de Cardiologia, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brasil

⁵ Faculdade de Educação Física, Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Palavras- Chaves: ventilação não invasiva; insuficiência cardíaca; exercício resistido.

Nenhum dos autores apresentam conflitos de interesse.

Autor para Correspondência:

Vinicius Z. Maldaner da Silva

Universidade de Brasília.

Endereço: SQS 215 Bloco A apto 305 – ASA SUL, Brasília, DF, Brasil – CEP: 70294-010

Email: viniciusmaldaner@gmail.com

INTRODUÇÃO

Uma importante característica da Insuficiência Cardíaca (IC) é a severa redução da capacidade de exercício, frequentemente associada à dispnéia durante o esforço⁴⁴. A piora da função músculo-esquelética também contribui para essa marcante limitação vista na IC⁴⁵. Há evidências que demonstram que a redução da capacidade de exercício também está associada com piora na qualidade de vida e é um fator preditor independente de mortalidade nesse população¹⁴.

Altas demandas ventilatórias, piora na resposta hemodinâmica durante o esforço e fraqueza muscular inspiratória parecem também contribuir com a intolerância ao exercício nessa população⁴¹. O conceito que a fraqueza muscular inspiratória apresenta uma importante contribuição na limitação da capacidade funcional em pacientes com IC já está estabelecido na literatura, com evidências atuais que dão suporte a essa teoria^{32; 46}. Com isso, é razoável postularmos que intervenções que otimizam a função muscular respiratória possam melhorar a intolerância ao exercício.

A ventilação não invasiva (VNI) tem demonstrado reduzir o trabalho muscular ventilatório, a percepção de dispnéia durante o exercício e aumentar o volume sistólico, devido ao aumento da pressão intratorácica nessa população^{36; 43}. Além disso, estudos prévios demonstraram que a redução da carga ao músculo respiratório provavelmente resulta em um melhor equilíbrio entre demanda e oferta de oxigênio, com efeitos benéficos na dispnéia e redução do desconforto dos membros inferiores durante exercícios em pacientes com insuficiência cardíaca⁴¹. Entretanto, a aplicação da VNI durante exercício resistido ainda não foi avaliado nessa população.

Com isso, o objetivo desse estudo foi avaliar os efeitos da VNI na *performance* do exercício resistido isocinético de extensores de joelho (quadríceps) em indivíduos com IC. Nós hipotetizamos que o uso da VNI durante este protocolo de exercício resistido pode reduzir o *stress* cardiovascular e a fadigabilidade de quadríceps nessa população.

MÉTODOS

A presente investigação consistiu de 12 sujeitos do gênero masculino (idade 57 ± 9 anos, Fração de Ejeção $28 \pm 7\%$) diagnosticados com IC de origem isquêmica com a terapia medicamentosa otimizada antes do início do estudo e acompanhados pela mesma

cardiologista. Todos os indivíduos do estudo foram recrutados do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal e apresentavam os seguintes critérios de inclusão: 1) diagnóstico de IC ⁸ documentado nos últimos 6 meses; 2) disfunção sistólica ventricular esquerda < 35% demonstrada pela ecocardiografia; 3) Classificação da *New York Heart Association* (NYHA) nas classes II e III e 4) sem participação em programas de treinamento aeróbico ou resistido nos últimos 3 meses antes do início do protocolo do estudo. Qualquer indivíduo com diagnóstico prévio de moderada ou severa doença pulmonar obstrutiva crônica ⁴⁷ ou que não era capaz de realizar o protocolo de exercício resistido isocinético foi excluído do estudo. Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (parecer 50/2009 - **Anexo 1**).

Tipo de Estudo e Procedimentos

Este foi um ensaio clínico randomizado duplo cego, como demonstrado na **Figura 1**.

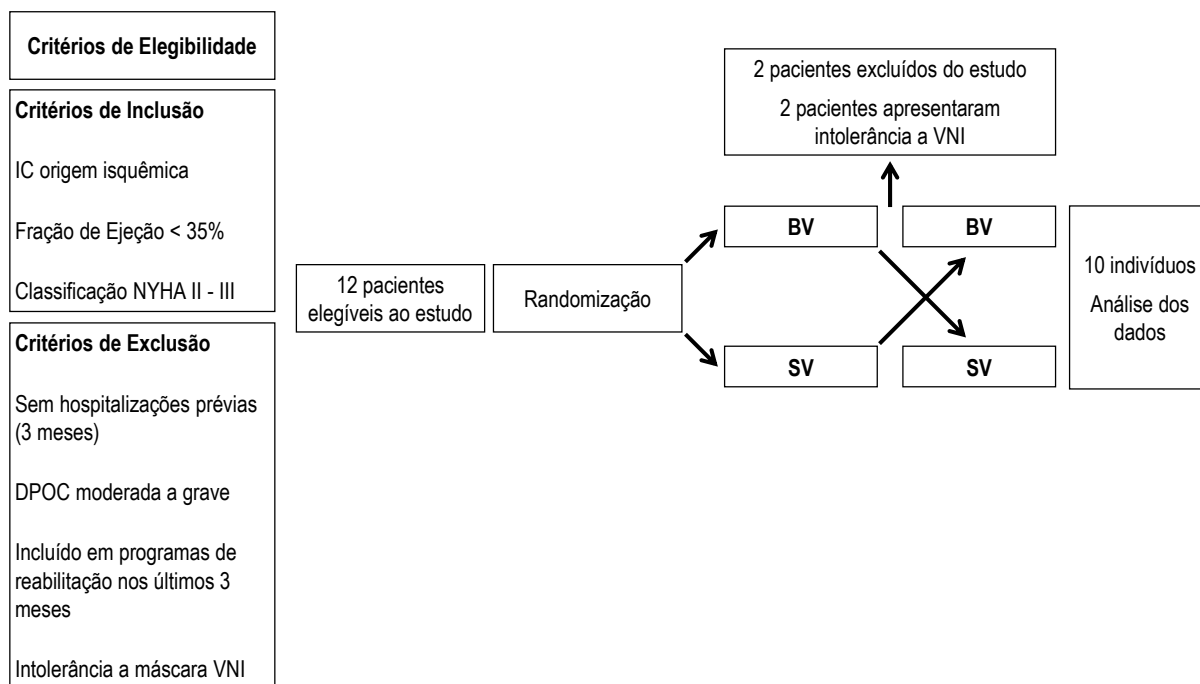


Figura 1: Desenho experimental do estudo

Legendas: IC, Insuficiência Cardíaca; NYHA, *New York Heart Association*; DPOC, doença pulmonar obstrutiva crônica; VNI, ventilação não invasiva; BV, ventilação com pressão positiva nas vias aéreas com 2 níveis pressóricos; SV, ventilação sham.

Coleta de Dados

O roteiro para a coleta dos dados está descrito na [Figura 2](#). A coleta consistiu de uma avaliação inicial (Anamnese e exame clínico pela cardiologista reponsável pelos indivíduos, teste de exercício cardiopulmonar, ecocardiografia e testes de função pulmonar), seguidos do protocolo de exercício resistido. Todos os procedimentos adotados no estudo estão descritos a seguir

Avaliações Iniciais	Roteiro da Coleta de dados									
	Intervalo	Familiarização	Intervalo	Dia 1 Inicial	Dia 1 Protocolo de ER	Recup.	Intervalo	Dia 12 Protocolo de ER	Recup.	
IC-DF	72 horas	Isocinético VNI	72 horas	5 min Repouso	Concêntrico de Extensores de joelho 60°/s	5 min	72 horas	Concêntrico de Extensores de joelho 60°/s	5 min	
Anamnese		Níveis Pressóricos		Medidas Cardiovasc	5 séries de 10 rep			5 séries de 10 rep		
TECP		Randomização BV ou SV			2 min intervalo			2 min intervalo		
Ecocardiografia					5 min recuperação			5 min recuperação		
Entrevista com Cardiologista										
Avaliação Função Pulmonar										
				FC	FC	FC		FC	FC	
				PA	PA	PA		PA	PA	
				DP	DP	DP		DP	DP	
				PP	PP	PP		PP	PP	
				Borg dispneia	Intervalo entre cada série	Borg dispneia		Intervalo entre cada série	Borg dispneia	
				Borg perna		Borg perna			Borg perna	

Figura 2: Roteiro da Coleta de dados do Artigo Científico 1

Legendas: FC, frequência cardíaca, PA, pressão arterial, DP, duplo produto, PP, pressão de pulso

Variáveis Mensuradas

Testes de função pulmonar

A espirometria foi realizada através de um espirômetro acoplado a um computador (*VMAX – 22 series spirometer SensorMedics® Yorba Linda, California, USA*) e analisada de acordo com as recomendações da *European Respiratory Society*⁴⁸. As variáveis do exame utilizadas em nosso estudo foram a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF₁). A força muscular respiratória, representadas pelas pressões inspiratória e expiratórias máximas (Pimax e Pemax, respectivamente) foram avaliadas através da metodologia proposta por Black & Hyatt⁴⁹. Sendo seus valores apresentados em valores preditos para a população brasileira adulta previamente estabelecidos^{50; 51}.

Ressaltamos que os parâmetros de função pulmonar foram obtidos através de revisão de prontuário clínico, não sendo examinados diretamente pelo examinador do estudo.

Teste de Exercício Cardiopulmonar

Cada indivíduo realizou um teste de exercício cardiopulmonar sintoma-limitante em uma esteira (*T2100, General Electric, Waukesha, WI, USA*), com um aumento de 0.5 equivalentes metabólicos (METs)/min⁵². O objetivo era atingir o pico do exercício em aproximadamente 10 minutos. Se a duração do teste fosse > 12 minutos e menor que 8 minutos, o teste era repetido no dia seguinte com apropriada titulação do incremento de carga. A análise de gases expirados durante o exercício foi obtida através de um analisador metabólico (K4, Cosmed®, Milan, Italy). Os sensores de oxigênio e dióxido de carbono foram devidamente calibrados antes da execução de cada teste utilizando gases com conhecidas concentrações de oxigênio, nitrogênio e dióxido de carbono. O sensor de fluxo também foi calibrado antes de cada teste utilizando uma seringa de 3 litros. A monitorização do teste consistiu de eletrocardiograma de 12 derivações (*Cardiosoft, General Electric, Waukesha, WI, USA*), mensuração de pressão arterial manual (*Tycos Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, USA*) em cada estágio do teste e a frequência cardíaca (FC) registrada a cada estágio via eletrocardiograma. Os critérios para a interrupção do teste eram: vontade do indivíduo, taquicardia ventricular, depressão do segmento ST ≥ 2 mm, queda da pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg durante o exercício. O mesmo cardiologista conduziu todos os testes.

O consumo de oxigênio (VO_2 in mL·kg⁻¹·min⁻¹), produção de dióxido de carbono (VCO_2 in L/min), e ventilação minuto (VE in L/min) foram coletados durante todo o teste de exercício respiração a respiração. VO_2 pico foi expresso como o maior valor médio dos últimos 30 segundos obtidos durante o último estágio do teste de exercício cardiopulmonar. O quociente respiratório (RER)⁵² foi o maior valor médio dos últimos 30 segundos obtidos durante o último estágio do teste. A média a cada 10 segundos da VE e VCO_2 obtidas do início ao fim do teste foram colocados em um *software* de planilha (*Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA, USA*), para calcular o valor do VE/ VCO_2 slope, através da equação de regressão linear ($y=mx+b$, $m=slope$)⁵³.

Teste de Exercício Resistido Isocinético

Os sujeitos foram encaminhados ao laboratório de exercício resistido da Faculdade de Educação Física da Universidade de Brasília, em três diferentes dias, com um intervalo mínimo de 72 horas entre cada visita. Na primeira visita, os participantes do estudo foram familiarizados com a VNI (*BIPAP Synchrony II, Respironics Inc, Murrysville, PA, USA*) e o dinamômetro isocinético. Para identificar o nível de pressão da intervenção ventilação com pressão positiva nas vias aéreas com 2 níveis pressóricos (BV) durante o exercício, a melhor pressão positiva em vias aéreas inspiratória e expiratória (IPAP e EPAP respectivamente) foi avaliada. O IPAP foi inicialmente ajustado para 10 cmH₂O e gradualmente aumentado de 2 em 2 cmH₂O a cada minuto até o máximo de 14 cmH₂O. O EPAP foi inicialmente ajustado para 4 cmH₂O e gradualmente aumentado de 1 em 1 cmH₂O até o máximo de 8 cmH₂O. Os níveis pressóricos foi determinado de acordo com a tolerância de cada indivíduo para todos os participantes do estudo⁴³. A intervenção sham (SV) foi aplicada com o mínimo de pressão de suporte (IPAP 4 cmH₂O e EPAP 2cmH₂O). Todos os participantes do estudo receberam a VNI através da máscara facial (*Comfort full 2 Mask, Respironics Inc, Murrysville, PA, USA*) durante as intervenções BV e SV.

No segundo e terceiro dias, todos os sujeitos foram submetidos ao protocolo de exercício resistido isocinético para quadríceps utilizando as duas intervenções de VNI (BV e SV). Os indivíduos foram randomicamente alocados através de sorteio em envelopes opacos com tarjas de identificação numéricas. Os indivíduos que sortearam o envelope 1 foram alocados no grupo BV, e os indivíduos com o envelope 2 no grupo SV. Primeiramente, todos os participantes realizavam 20 minutos da intervenção alocada (BV e SV) enquanto estivessem em repouso. Durante esse período inicial, os sujeitos eram posicionados sentados no dinamômetro isocinético (*Biodex Medical System 2, Shirley, New York, USA*).

O exercício resistido para esse estudo foi o concêntrico de extensores do joelho, utilizando o lado dominante, com velocidade angular de 60°/segundo. Cinco séries de 10 repetições foram realizadas durante as 2 sessões de exercício e cada série foi separada por 2 minutos de recuperação. Após as 5 séries, os indivíduos permaneciam 5 minutos sentados no dinamômetro para o período de recuperação. O posicionamento e a estabilização de cada indivíduo foi padronizada⁵⁴. Correções para o efeito da gravidade foram realizados. Variações no pico de torque (Δ P_T, expressos in Nm), trabalho total (Δ T_W, expressos in J) e potência (Δ P_w, expressos in W) entre a primeira e quinta série também foram mensuradas.

Encouragement verbal e *feedback* visual usando a tela do computador foram dados na tentativa de se alcançar um máximo nível de esforço. Todos os procedimentos foram feitos pelo mesmo avaliador⁵⁵, que não tinha conhecimento de qual tipo de intervenção o indivíduo fora submetido (BV ou SV) durante a execução do protocolo de exercício. A validade e reprodutibilidade desse procedimento de teste foi previamente descrito⁵⁶.

Em repouso, durante o protocolo de exercício resistido assim como no período de recuperação, a FC foi continuamente monitorada (*Polar model RS 800, Polar Electro Inc., Kempele, Finland*)⁵⁷. As Pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram também mensuradas utilizando um dispositivo automático oscilométrico calibrado (*OMROM MIT elite plus, OMROM Health Care Inc, IL, USA*). O duplo produto (DP) foi calculado a partir da multiplicação da FC pela PAS (FC X PAS) avaliadas nos três instantes (repouso, pico de exercício e recuperação). A pressão de pulso foi calculada pela diferença entre a PAS e PAD nos mesmos três instantes.

A avaliação da percepção subjetiva do esforço (PSE) para a ventilação (dispnéia) e para as pernas foi avaliada através da escala de Borg modificada (0-10 pontos). Antes do protocolo de exercício, a escala foi explicada e os *endpoints* ancorados como “0” indicando ausência de dispnéia ou desconforto nas pernas e “10” a máxima dispnéia ou desconforto que o indivíduo pudesse imaginar ou já ter experimentado³¹. Imediatamente após o exercício, os sujeitos foram novamente perguntados sobre a percepção da dispnéia e desconforto para a perna.

Análise Estatística

Uma análise prévia para esse estudo (estudo piloto) foi realizada e a partir desses dados executou-se o cálculo amostral, sendo considerada uma diferença de 20 Nm entre os grupos e um desvio padrão de 5 Nm para o Δ PPT, revelando que 10 indivíduos eram necessários para se atingir 80% de poder estatístico ($\alpha=0,05$ and $\beta= 0.20$). Todas as análises foram realizadas utilizando um *software* de estatística (*Graphpad Prism[®] version 5 software, Graphpad software, Inc., La Jolla, CA, USA*). Foi realizado o teste de distância K-S para a avaliação da distribuição gaussianiana ou não dos dados. Os valores para dados contínuos foram representados como média \pm desvio padrão. A análise de variância (ANOVA) *two way* avaliou diferenças nas variáveis cardiovasculares entre os indivíduos do estudo. O teste de múltiplas

comparações de Bonferroni foi realizado quando diferenças significativas eram encontradas. As variáveis isocinéticas, dispnéia e desconforto da perna pré e pós exercício foram avaliadas pelo teste t não pareado. Um valor de $P < .05$ foi considerado significativo para todos os testes.

RESULTADOS

Dos 12 indivíduos iniciais do estudo, 2 foram excluídos por não tolerarem a interface (máscara) da VNI durante a execução do protocolo e um dos indivíduos também não conseguiu realizar o protocolo de exercício proposto. Portanto, 10 sujeitos completaram o estudo. As características gerais desses indivíduos estão descritas na **Tabela 1**. Todos os indivíduos tinham IC de origem isquêmica. Os principais fatores de risco presentes eram hipertensão arterial e dislipidemia. Os valores de IPAP e EPAP utilizados foram de 13 ± 1 e 7 ± 1 cmH₂O respectivamente.

Tabela 1: Características Gerais da População do Estudo

Variáveis	ICI (n=10)
Idade, anos	57 ± 9.1
IMC, kg·m ⁻²	26.7 ± 3.3
FEVE, %	28.5 ± 5.8
NYHA	
NYHA II	6 (46%)
NYHA III	4 (54%)
Fatores de Risco	
Hipertensão Arterial	10 (100%)
Diabetes mellitus	3 (30%)
Dislipidemia	10 (100%)
Medicações	
Inibidores ECA	10 (100%)
Beta-bloqueador	10 (100%)
Furosemida	4 (40%)
Digoxina	2 (20%)
Estatinas	10 (100%)
TECP	
% FCmax prevista para a idade	79.9 ± 11.8
VO _{2pico} , mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	21.89 ± 8.15
RER Pico	1.10 ± 0.07
VE Pico (L/min)	45.3 ± 5.8
Slope VE/VCO ₂	38.48 ± 8.3
PEP	
VEF ₁ % pred	88 ± 12.6
CVF % pred	91.5 ± 10.9
Pimax % pred	76.8 ± 17
PeMax % pred	62.9 ± 18.9

Legendas: ICI, insuficiência cardíaca isquêmica; IMC, índice de massa corporal; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: classificação da insuficiência cardíaca pela *New York Heart Association*; ECA, enzima conversora da angiotensina; % FCmax, percentual da Frequência Cardíaca máxima prevista pela idade; TECP, teste de exercício cardiopulmonar; VO_{2pico}: valor de pico do consumo de oxigênio; RER: quociente respiratório; VE_{pico}: pico de Ventilação; VE/VCO₂, Relação entre a ventilação e produção de dióxido de carbono durante o exercício.

Considerando as variáveis isocinéticas relacionadas a *performance* do exercício, utilizando BV comparado a SV (**Figura 2**), os indivíduos tiveram a menor variação (Δ) no pico de torque (27.10 ± 5.08 Nm contra 35.90 ± 4.01 Nm, $P < .05$), trabalho total (320.2 ± 63.91 J contra 424.2 ± 71.63 J, $P < .01$) e potência (14.30 ± 2.86 contra 19.20 ± 1.81 , $P < .05$) durante BV.

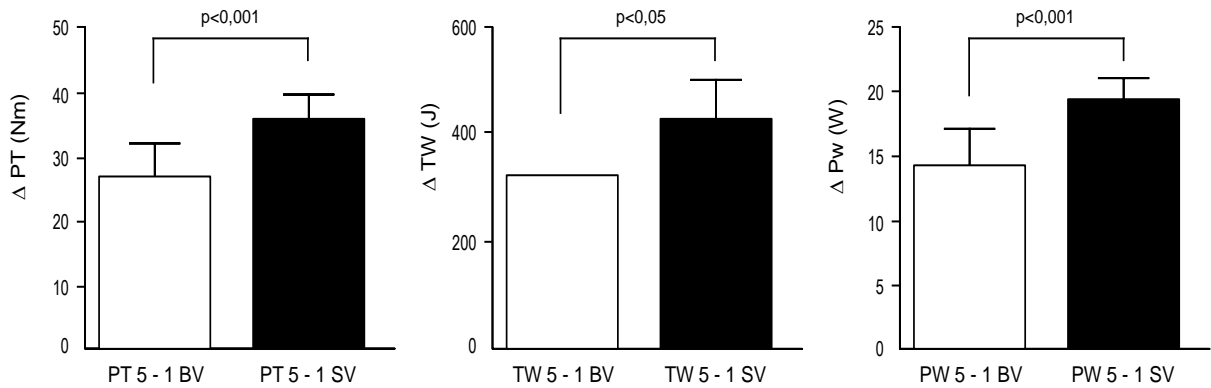


Figura 3: Comparação das medidas de desempenho muscular entre as intervenções ventilação com pressão positiva nas vias aéreas com 2 níveis pressóricos (BV – coluna branca) e ventilação sham (SV – coluna preta) nos indivíduos com Insuficiência Cardíaca.

Legendas: ΔPT , variação no pico de torque de quadríceps entre a 5ª e 1ª série de exercício; ΔTW , variação no trabalho total entre a 5ª e 1ª série de exercício; ΔPw , variação na potência entre a 5ª e 1ª série de exercício.

Os indivíduos do estudo tiveram menores FC, PAS, PP e DP ($P < .05$) em repouso e no pico de exercício durante BV quando comparado a SV (**Tabela 2**). Não houve diferença significativa nessas variáveis durante a recuperação, conforme ilustrado na **Figura 3**. Não houve também diferença significativa na DBP em qualquer momento entre as intervenções BV e SV.

Tabela 2: Medidas Cardiovasculares durante exercício resistido isocinético nos indivíduos com Insuficiência Cardíaca

Variáveis	Repouso		Exercício		Recuperação	
	BV	SV	BV	SV	BV	SV
FC	72 ± 7 ^a	83±4	103±11 ^a	115±11	72±7	74±5
PAS	120 ± 12 ^a	127± 11	160 ±9 ^a	170± 10	120 ±10	119±12
PAD	87 ± 10	86±7	83±6	84±6	86±7	87±6
DP	8686 ± 1379 ^a	11817± 1298	16452± 1945 ^a	19653±2123	8978±1379	9826±1490
PP	43,10 ± 10,40 ^a	48,10 ± 11,44	77,70±8,90	86,50±13,97	44,50±8,11	41,50±9,44

^adiferença significativa entre as intervenções ($P<.05$)

Legendas: BV, ventilação com pressão positiva nas vias aéreas com 2 níveis pressóricos; SV, ventilação sham; FC, frequência cardíaca; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; DP, duplo produto; PP: pressão de pulso

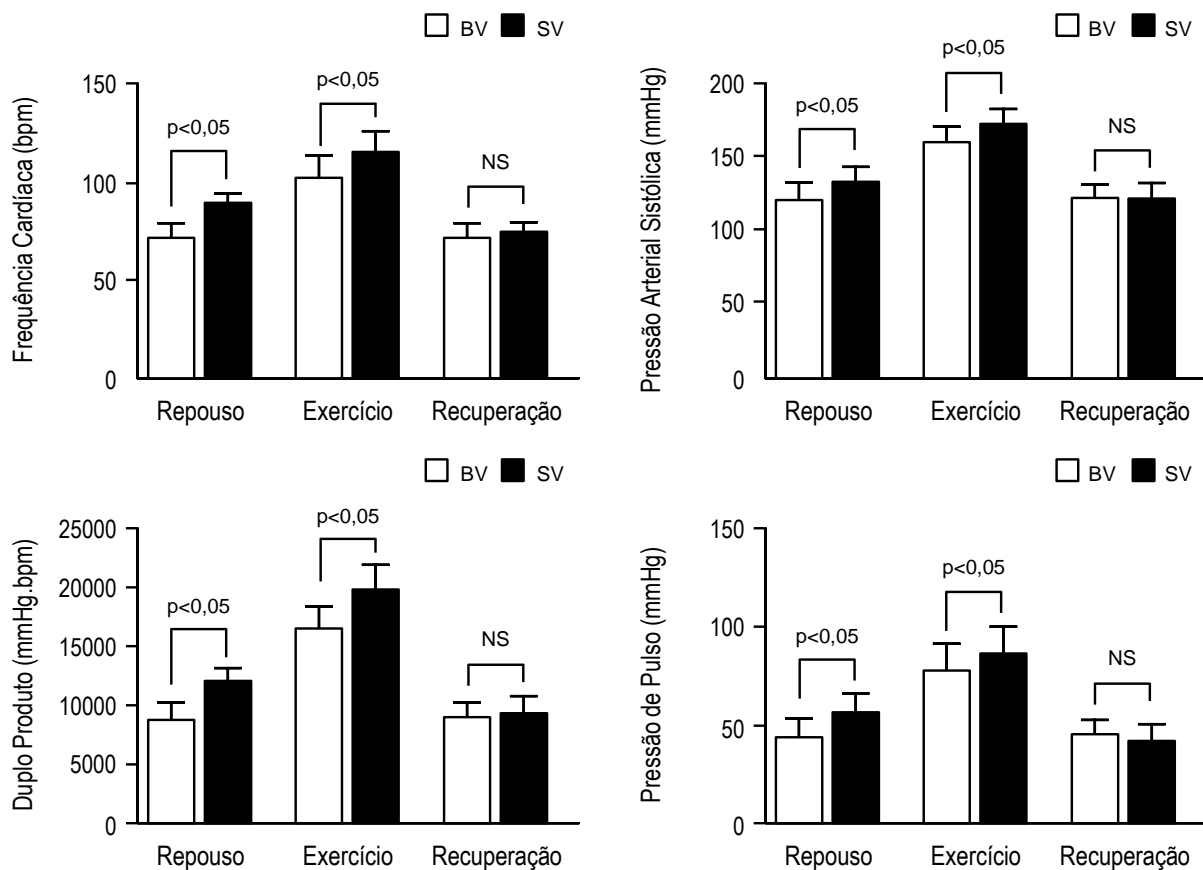


Figura 4: Medidas Cardiovasculares durante exercício resistido isocinético nos indivíduos com Insuficiência Cardíaca

Legendas: BV, ventilação com pressão positiva nas vias aéreas com 2 níveis pressóricos; SV, ventilação sham; NS: diferença não significativa entre as intervenções

Os indivíduos apresentaram menor desconforto na perna e dispnéia durante BV quando comparado a SV pós exercício (**Tabela 3**). Não houve diferença significativa nas variáveis antes da execução do exercício.

Tabela 3: Percepção subjetiva do esforço avaliado pela escala de Borg para a dispnéia e desconforto de perna pré e pós exercício.

Variáveis	Borg dispnéia Pré exercício	Borg dispnéia Pós exercício	Borg Perna Pré Exercício	Borg Perna Pós Exercício
BV	1.2 ± 0.8	5.7 ± 1.5*	1.3 ± 0.5	6.2 ± 1.4*
SV	1.1 ± 0.7	6.5 ± 0.6*	1.4 ± 0.6	7.5 ± 0.6*

Legendas: BV, ventilação com pressão positiva nas vias aéreas com 2 níveis pressóricos; SV, ventilação sham;

* diferença significativa entre as intervenções (P <.05).

DISCUSSÃO

Os novos importantes achados deste estudo em pacientes com IC de origem isquêmica foram os seguintes: 1) a intervenção BV reduziu de forma significativa a FC, PAS, PP e DP no repouso e pico de exercício; 2) a intervenção BV melhorou significativamente o desempenho do quadríceps (representada pelos menores valores de Δ PPT, Δ TW and Δ Pw) durante o exercício resistido isocinético e 3) a intervenção BV reduziu a percepção subjetiva do esforço e desconforto da perna durante o protocolo BV.

A atrofia muscular esquelética e perda da força muscular são características comuns em pacientes com IC¹⁵. Atualmente, os programas de reabilitação cardíaca freqüentemente incluem o treino resistido na tentativa de melhorar a função muscular esquelética²³. Nossos resultados parecem indicar que a BV pode ser inserida nessa população que participa de programas de treino resistido estruturados.

Efeitos da ventilação não invasiva nos parâmetros hemodinâmicos da IC

A pressão positiva nas vias aéreas pode otimizar a função cardíaca em pacientes com IC. Durante o exercício resistido, o esforço ventilatório aumenta e maiores pressões pleurais inspiratórias são requisitadas para atender esse aumento da demanda metabólica⁵⁸. Portanto, um aumento na pressão pleural negativa poderia aumentar tanto o gradiente de pressão transmural e a pós carga do ventrículo esquerdo⁵⁹. Estudos prévios demonstraram que a pressão positiva nas vias aéreas diminui essas grandes variações na pressão pleural durante o esforço, reduzindo assim a pós carga do ventrículo esquerdo, otimizando assim a contratilidade miocárdica durante o exercício^{39; 60}. A FC, PAS, PP e DP foram significativamente menores com a intervenção BV durante o exercício, o que pode indicar uma melhora no desempenho cardíaco durante a aplicação da VNI.

A PP é um importante índice prognóstico na população com IC de origem isquêmica, e quanto maior for o seu valor, pior será o acoplamento ventricular-arterial, e conseqüentemente maior carga ao ventrículo esquerdo será imposta⁶¹. Portanto, estratégias que reduzam a PP durante o esforço podem ser benéficas. A BV reduziu significativamente a PP durante o exercício, o que pode indicar um melhor desempenho cardíaco com a intervenção BV durante a execução do protocolo.

Outro mecanismo que poderia estar envolvido com as mudanças no comportamento cardiovascular durante a VNI é a diminuição da pré carga do ventrículo

esquerdo. Durante o ciclo da ventilação regular, dentro dos 2 níveis pressóricos, o aumento na pressão intratorácica eleva a pressão atrial direita, resultando em redução do retorno venoso, seguida pela redução do enchimento do ventrículo esquerdo⁶⁰. Este resultado pode beneficiar o desempenho do ventrículo esquerdo em pacientes com IC⁶². Portanto, nós hipotetizamos que a melhora na função cardíaca com a aplicação da BV é o resultado da otimização do enchimento ventricular e redução da pós carga do ventrículo esquerdo⁶³.

Chermont et al³⁶ e Lima Eda et al⁴² não reportaram modificações significativas na FC e PAS em pacientes com IC durante a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) em pacientes com IC. Entretanto, em concordância com nossos resultados, O'Donnell et al⁴¹ demonstraram que a BV durante o exercício melhora a resposta cardiovascular na mesma população. Estas diferenças nas respostas entre o CPAP e BV poderiam refletir benefícios adicionais da BV, como uma menor pressão capilar pulmonar e limitação de fluxo expiratório durante o exercício, que podem ser relevantes em pacientes com IC^{57; 64}. Além disso, os dois estudos citados realizaram a aplicação da pressão positiva nas vias aéreas antes da realização do exercício, diferentemente do nosso estudo que aplicou a BV 20 minutos antes e durante a execução do exercício, o que também pode justificar a diferença encontrada em nosso protocolo.

Efeitos da ventilação não invasiva no desempenho funcional

Nossos resultados demonstram que a BV reduz a fadigabilidade do quadríceps (menores Δ PT, Δ TW, and Δ Pw, $P < .05$) durante o exercício resistido isocinético. Borghi-Silva et al⁴³ demonstraram anteriormente resultados similares na redução da fadiga em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica utilizando estratégia ventilatória muito similar a utilizada em nosso estudo.

Essa melhora poderia ser explicada pelo aumento na perfusão do músculo esquelético ativo durante a redução da carga ventilatória, ocasionada pela pressão positiva nas vias aéreas. Estudos prévios demonstraram que o incremento do trabalho ventilatório aumenta os níveis de noradrenalina e reduz o fluxo sanguíneo para os membros inferiores durante o exercício³². Além disso, outros estudos demonstraram um aumento no fluxo sanguíneo periférico durante a redução da carga imposta ao diafragma³⁵. Como um exemplo, Borgui-Silva et al verificaram previamente que a redução da carga ao músculo ventilatório com uma

diferente estratégia de VNI (ventilação assistida proporcional – PAV) aumentou a fluxo sanguíneo para os membros inferiores ³⁴.

Corroborando com essa afirmação, a estimulação metabólica aumentada oriunda da musculatura ventilatória, especialmente do diafragma ⁶⁵, pode contribuir para a limitação da atividade física nessa população. A ativação desse mecanismo parece induzir a fadiga muscular inspiratória e também contribui para a redução do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa ⁶⁶. Portanto, a aplicação da BV durante o exercício resistido poderia atenuar o impacto do metaborreflexo na *performance* física, mas essa hipótese requer futuras investigações.

Nesse estudo tentamos reproduzir as recomendações da *European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* ²⁴, trabalhando grandes grupos musculares, de 3 a 5 séries, com moderada a alta intensidade, interrompidas com fases de descanso muscular que podem ser de 1 a 2 minutos. Entretanto, não testamos a utilização da VNI em outros protocolos de exercício resistido, com menores intervalos de recuperação por exemplo, o que poderia aumentar a intensidade do exercício ⁶⁷. Novos estudos devem ser realizados com diferentes protocolos de exercício resistido (dinâmicos com máquinas, pesos livres) nessa população.

Este estudo trouxe evidências que a BV durante exercício resistido impactou positivamente na resposta cardiovascular e fadigabilidade do quadríceps. O uso da BV pode permitir aos indivíduos com IC melhorar sua *performance* durante programas de treinamento resistido, permitindo treinamentos com maiores cargas de trabalho, conseqüentemente levando a respostas mais benéficas a esse treinamento resistido, podendo acelerar o ganho de força muscular periférica e conseqüentemente produzindo um impacto positivo na realização de atividades de vida diária desses indivíduos, como subir e descer escadas, carregar objetos pesados ou outras atividades de vida diária de curto período e alta intensidade. Portanto, BV pode provar ser um importante adjunto para os programas de reabilitação cardíaca nos pacientes com IC.

Este estudo apresenta algumas limitações que requerem discussão. Nós não avaliamos diretamente o fluxo sanguíneo periférico ou função cardíaca em nosso ensaio clínico. Entretanto, a melhora na resposta hemodinâmica dá suporte aos efeitos benéficos da BV no comportamento cardiovascular. Novos estudos deveriam incluir a análise do fluxo sanguíneo e função cardíaca em tempo real para se obter um melhor entendimento das mudanças de pré e pós carga ventricular e redução do metaborreflexo induzida pela BV. Os

pacientes com IC incluídos no estudo demonstraram um VO_2 pico médio de $21.9 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, o que poderia sugerir que esses pacientes apresentam boa aptidão física e menor severidade da doença. Portanto, a aplicabilidade dos nossos achados para ensaios clínicos em IC de grau avançado pode ser limitada. Com isso, futuros estudos com baixos níveis de aptidão física e maiores limitações funcionais podem ser traçados. Por último, nosso estudo incluiu apenas pacientes com IC de origem isquêmica. Portanto, a generalização desses resultados para outras etiologias de IC pode ser limitada. Novos estudos deveriam então avaliar os efeitos da BV em outras etiologias de IC, como as etiologias chagásica e miocardiopatia dilatada.

Em resumo, a aplicação da BV resultou em importante melhora nos parâmetros hemodinâmicos e fadigabilidade de quadríceps durante exercício resistido em pacientes com IC de origem isquêmica. A potencial aplicação clínica dos nossos achados seria que a BV poderia permitir a pacientes com doença cardíaca crônica treinar em maiores cargas de trabalho e menor *stress* cardiovascular, aumentando assim a segurança na execução dos exercícios com maior intensidade, levando a melhor resposta dos desfechos clínicos dos indivíduos inseridos em programas de reabilitação cardíaca.

3. ARTIGO CIENTÍFICO 2

EFEITOS DA VENTILAÇÃO NÃO INVASIVA DURANTE UM PROTOCOLO DE RESISTÊNCIA MUSCULAR NA FADIGABILIDADE DO QUADRÍCEPS EM INDIVÍDUOS COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ISQUÊMICA

Vinicius Z. Maldaner da Silva MSC, PT ^{1,2}

Adson Vieira Rocha³

Fabiano Soares ³

Filippe V Campos, PT ¹

Ross Arena, PhD, PT, FAACVPR, FAHA, FACSM ⁴

Laura Maria Tomazi Neves ¹

Gerson Cipriano, Jr PhD, PT ¹

¹ Programa de Pós Graduação em Ciências e Tecnologias em Saúde, Universidade de Brasília, Brasil.

² Departamento de Ergometria e Medicina do Esporte, Instituto de Cardiologia do Distrito Federal, Brasília, Brasil.

³ Departamento de Engenharia Biomédica da Faculdade Gama, Universidade de Brasília, Brasil.

⁴ Departamento de Fisioterapia, Faculdade de Ciências da Saúde Aplicadas, Universidade de Illinois, Chicago, IL, EUA.

Palavras- Chaves: ventilação não invasiva; insuficiência cardíaca; fadiga muscular

Nenhum dos autores apresentam conflitos de interesse.

Autor para Correspondência:

Vinicius Z. Maldaner da Silva

Universidade de Brasília.

Endereço: SQS 215 Bloco A apto 305 – ASA SUL, Brasília, DF, Brasil – CEP: 70294-010

Email: viniciusmaldaner@gmail.com

INTRODUÇÃO

A insuficiência cardíaca (IC) é uma síndrome caracterizada pela intolerância ao exercício, fadiga precoce e miopatia esquelética, marcada pela atrofia e mudanças na composição dos tipos de fibras musculares^{9; 68}. A intolerância ao exercício é multifatorial, mas alguns fatores podem contribuir para isso, como a piora no desempenho cardíaco⁶⁹, alterações na resposta ventilatória ao exercício e exarcebação do metaborreflexo¹². Intervenções farmacológicas como vasodilatadores ou drogas inotrópicas melhoram a resposta hemodinâmica central, mas seu efeito agudo na capacidade de exercício é ainda incerto¹⁶. Esses achados dão suporte que a limitação ao exercício na população com IC não é determinada apenas pela função cardíaca, e provavelmente depende de uma complexa integração entre o sistema cardiorrespiratório e locomotor⁴¹.

É razoável assumir que estratégias que possam alterar favoravelmente a interação cardiovascular, reduzir a dispnéia e fadiga durante o exercício serão benéficas para essa população. A ventilação não invasiva (VNI) têm sido uma importante ferramenta para melhorar a tolerância durante o exercício por sua atuação na redução do trabalho ventilatório, melhora do volume sistólico do ventrículo esquerdo e atenuação do metaborreflexo nessa população^{34; 40}. Embora alguns estudos demonstraram benefícios agudos de vários modos de ventilação assistida em melhorar o desempenho no teste de caminhada de 6 minutos e testes em bicicleta com carga constante^{41; 42; 43}, não há estudos que compararam o efeito agudo da VNI na força e *endurance* de membros inferiores nessa população. A fraqueza e fadigabilidade de membros inferiores podem limitar esses indivíduos na realização de atividades de vida diária e impactar negativamente na qualidade de vida⁶⁸.

Nesse contexto, nós hipotetizamos que VNI durante um treino de exercício resistido pode reduzir a fadiga de membros inferiores (quadríceps) nessa população. Com isso, o objetivo desse estudo foi avaliar o efeito agudo da VNI na fadigabilidade e desempenho durante teste de *endurance* isocinético dos extensores de joelho.

MÉTODOS

A presente investigação consistiu de 12 sujeitos do gênero masculino (idade 56 ± 10 anos, fração de ejeção $30 \pm 8\%$) diagnosticados com IC de origem isquêmica com a terapia medicamentosa otimizada antes do início do estudo e acompanhados pela mesma cardiologista. Todos os indivíduos do estudo foram recrutados do Instituto de Cardiologia do

Distrito Federal e apresentavam os seguintes critérios de inclusão: 1) diagnóstico de IC ⁸ documentado nos últimos 6 meses; 2) disfunção sistólica ventricular esquerda <40% demonstrada pela ecocardiografia; 3) Classificação da *New York Heart Association* (NYHA) nas classes II e III e 4) sem participação em programas de treinamento aeróbico ou resistido nos últimos 3 meses antes do início do protocolo do estudo. Qualquer indivíduo com diagnóstico prévio de moderada ou severa doença pulmonar obstrutiva crônica ⁴⁷, cirurgia cardíaca recente (últimos 3 meses), obesidade mórbida ($IMC \geq 40 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$), doença vascular periférica ou que não era capaz de realizar o protocolo de exercício resistido isocinético foram excluídos do estudo. Todos os sujeitos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, e o estudo foi aprovado pelo comitê de ética e pesquisa do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (parecer 50/2009).

Variáveis Mensuradas

Caracterização

Testes de função pulmonar e Força Muscular Respiratória

A espirometria foi realizada através de um espirômetro eletrônico de fluxo por turbina, modelo PonyFX (*Cosmed, Pavona di Albano, Roma, Itália*) e analisada de acordo com as recomendações da *European Respiratory Society* ⁴⁸. As variáveis do exame utilizadas em nosso estudo foram a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no 1 segundo (VEF₁). A força muscular respiratória, representadas pelas pressões inspiratória e expiratória máximas (Pimax e Pemax, respectivamente) foram avaliadas através da metodologia proposta por Black & Hyatt ⁴⁹, sendo seus valores apresentados em valores preditos para a população brasileira adulta previamente estabelecidos ^{50; 51}.

Ecocardiografia

As imagens ecocardiográficas foram feitas utilizando ecocardiograma com doppler colorido transtorácico Sonos 5500 (*Hewlett – Packard, Andover, USA*), com transdutor de 2.5 – 3.5 MHz. Para avaliar a função cardíaca, as principais variáveis analisadas foram: 1) Diâmetro da aorta (mm), 2) Átrio esquerdo (mm), 3) Septo interventricular (mm), 4) Parede posterior do ventrículo esquerdo (mm), e 5) Diâmetro diastólico do ventrículo esquerdo (mm), além de pesquisa de regurgitações valvares. Todas as medidas

ecocardiográficas foram realizadas e laudadas pelo mesmo médico ecocardiografista do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal e teve como referência as recomendações da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁷⁰.

Teste de Exercício Cardiopulmonar

Cada paciente realizou um teste de exercício cardiopulmonar sintoma-limitante em uma esteira (*T2100, General Electric, Waukesha, WI, USA*), com um aumento de 0.5 equivalentes metabólicos (METs)/min⁵². O objetivo era atingir o pico do exercício em aproximadamente 10 minutos. Se a duração do teste fosse > 12 minutos e < que 8 minutos, o teste era repetido no dia seguinte com apropriada titulação do incremento de carga. A análise do gás expirado durante o exercício foi obtida através de um analisador metabólico (K4, Cosmed[®], Milan, Italy). Os sensores de oxigênio e dióxido de carbono foram devidamente calibrados antes da execução de cada teste utilizando gases com conhecidas concentrações de oxigênio, nitrogênio e dióxido de carbono. O sensor de fluxo também foi calibrado antes de cada teste utilizando uma seringa de 3 litros. A monitorização do teste consistiu de eletrocardiograma de 12 derivações (*Cardiosoft, General Electric, Waukesha, WI, USA*), mensuração de pressão arterial manual (*Tycos Welch Allyn, Skaneateles Falls, NY, USA*) em cada estágio do teste e a frequência cardíaca (FC) registrada a cada estágio via eletrocardiograma. Os critérios para a interrupção do teste eram: vontade do indivíduo, taquicardia ventricular, depressão do segmento ST ≥ 2 mm, queda da pressão arterial sistólica (PAS) ≥ 20 mmHg durante o exercício. O mesmo cardiologista conduziu todos os testes.

O consumo de oxigênio (VO_2 in mL \cdot kg⁻¹ \cdot min⁻¹), produção de dióxido de carbono (VCO_2 in L/min), e ventilação minuto (VE in L/min) foram coletados durante todo o teste de exercício respiração a respiração. O VO_2 pico foi expresso como o maior valor médio dos últimos 30 segundos obtidos durante o último estágio do teste de exercício cardiopulmonar. O quociente respiratório (RER)⁵² foi o maior valor médio dos últimos 30 segundos obtidos durante o último estágio do teste. A média a cada 10 segundos da VE e VCO_2 obtidas do início ao fim do teste foram colocados em um *software* de planilha (*Microsoft Excel, Microsoft Corp., Bellevue, WA, USA*), para calcular o valor do VE/ VCO_2 slope, através da equação de regressão linear ($y=mx+b$, $m=slope$)⁵³.

Caracterização

Protocolo de Força e Resistência Muscular

Pacientes foram encaminhados ao laboratório da Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília, em 3 diferentes dias, com um intervalo mínimo de 72 horas entre cada visita. Na primeira visita, os participantes do estudo foram familiarizados com a VNI (*BIPAP Synchrony II, Respironics Inc, Murrysville, PA, USA*) e o dinamômetro isocinético. Para identificar o nível de pressão da intervenção ventilação com pressão positiva nas vias aéreas com 2 níveis pressóricos (BV) durante o exercício, as pressões positivas em vias aéreas inspiratória e expiratória (IPAP e EPAP respectivamente) foram avaliadas. O IPAP foi inicialmente ajustado para 10 cmH₂O e gradualmente aumentado de 2 em 2 cmH₂O a cada minuto até o máximo de 14 cmH₂O. O EPAP foi inicialmente ajustado para 4 cmH₂O e gradualmente aumentado de 1 em 1 cmH₂O até o máximo de 8 cmH₂O. Os níveis pressóricos foram determinados de acordo com a tolerância de cada indivíduo para todos os participantes do estudo⁴³. A intervenção sham (SV) foi aplicada com o mínimo de pressão de suporte (IPAP 4 cmH₂O e EPAP 2cmH₂O). Todos os participantes do estudo receberam a VNI através da máscara facial (*Comfort full 2 Mask, Respironics Inc, Murrysville, PA, USA*) durante as intervenções BV e SV.

No segundo e terceiro dias, todos os sujeitos foram submetidos ao protocolo de exercício resistido isocinético para extensores de joelho utilizando as duas intervenções de VNI (BV e SV). Para iniciar o protocolo de intervenção os voluntários foram randomizados eletronicamente por *site* especializado em randomização (<http://www.randomization.com>) para os dois grupos sequenciais BV e SV. Primeiramente, todos os participantes realizavam 20 minutos da intervenção alocada (BV e SV) enquanto estivessem em repouso. Durante esse período inicial, os sujeitos eram posicionados sentados no dinamômetro isocinético (*Biodex Medical System 3, Shirley, New York, USA*).

Ao serem posicionados no dinamômetro, os indivíduos foram estabilizados por meio de faixas posicionadas no quadril, coxa e tronco, de modo a evitar movimentos e/ou compensações indesejadas que pudessem influenciar o resultado. Foram aplicados dois testes de avaliação da musculatura periférica: 1) teste de força máxima isocinética com 3 movimentos com velocidade angular de 60°/s (Pico de torque (PT) em Nm, relação entre PT e peso corporal (PT/PC)); 2) teste de resistência muscular, no qual os indivíduos foram incentivados a realizarem 25 movimentos de extensão e flexão do joelho do membro dominante, em velocidades pré-estabelecidas de 90°/seg e 300°/seg, respectivamente

(trabalho total (Tw, expresso em J), potência total (Pw, expressa em W) e índice de fadiga (IF - expresso pela relação percentual entre os 3 maiores valores e os 3 menores valores do trabalho realizado). Encouragemento verbal e *feedback* visual usando a tela do computador foram dados na tentativa de se alcançar um máximo nível de esforço. Todos os procedimentos foram feitos pelo mesmo avaliador⁵⁵, que não tinha conhecimento de qual tipo de intervenção o indivíduo fora submetido (BV ou SV) durante a execução do protocolo de exercício. A validade e reprodutibilidade desse procedimento de teste foi previamente descrito⁷¹.

A avaliação da percepção subjetiva do esforço (PSE) para a ventilação (dispnéia) e para as pernas foi avaliada através da escala de Borg modificada (0-10 pontos). Antes do protocolo de exercício, a escala foi explicada e os *endpoints* ancorados como “0” indicando ausência de dispnéia ou desconforto nas pernas e “10” a máxima dispnéia ou desconforto que o indivíduo pudesse imaginar ou já ter experimentado³¹. Imediatamente após o exercício, os sujeitos foram novamente perguntados sobre a percepção da dispnéia e desconforto para a perna.

Eletromiografia de Superfície (sEMG).

O registro e processamento dos sinais eletromiográficos foram baseados nas recomendações e cuidados propostos por *Soderberg e Knutson* (2000)⁷². A colocação dos eletrodos foram baseadas nas diretrizes da *International Society of Electrophysiological Kinesiology*⁷³. Para essa pesquisa foi utilizado um eletromiógrafo de superfície portátil, de 4 canais (Miotool, Miotec Equipamentos Biomédicos Ltda, Brasil), com resolução de 14bits e modo de rejeição comum de 110db. Os sinais foram ajustados a 2000 amostragens por segundo, com um ganho final de 1000. Os eletrodos ativos simples diferencial (impedância de entrada de 1010 Ohm) possuem espuma de polietileno com adesivo medicinal hipoalérgico, gel sólido aderente, contato bipolar de Ag/AgCl e distância entre os pólos de 20 mm. O músculo avaliado foi o vasto medial (VM), com o eletrodo de referência foi acoplado na proeminência óssea da sétima vértebra cervical (C7).

O eletrodo foi posicionado sobre o ventre muscular do músculo vasto medial e em paralelo às suas fibras musculares. Antes da colocação dos eletrodos a área foi tricotomizada e, em seguida, realizada uma leve abrasão com álcool 70%.

Para a análise de fadiga, o sinal eletromiográfico foi filtrado com uma frequência de passa-banda entre 20Hz e 450Hz (filtro Butterworth de 4ª ordem) e amostras de 2 segundos foram analisados após os instantes 0%, 25%, 50%, 75% e 100% do tempo total de exercício.

Uma análise espectral foi realizada utilizando o *software* MATLAB (*The MathWorks, Inc., Natick, MA, USA*) com a transformada rápida de Fourier para a obtenção da frequência mediana (FMD) do sinal eletromiográfico, um procedimento que foi previamente descrito⁷⁴. Um exemplo da análise da FMD nas duas intervenções está disponível no **Anexo 3**.

Análise Estatística

Foi realizado o teste de distância K-S e o teste de Shapiro-Wilk para a avaliação da distribuição gaussianiana dos dados. Os valores para dados contínuos foram representados como média \pm desvio padrão. A análise de variância (ANOVA) *two way* avaliou diferenças da FMD entre as intervenções nos diferentes tempos. O teste de múltiplas comparações de Bonferroni foi realizado quando diferenças significativas eram encontradas. As variáveis isocinéticas, dispnéia e desconforto da perna pré e pós exercício foram avaliadas pelo teste t não pareado. Um valor de $P < .05$ foi considerado significativo para todos os testes.

RESULTADOS

As características gerais desses indivíduos estão descritas na **Tabela 1**. Todos os indivíduos tinham IC de origem isquêmica. Os principais fatores de risco presentes eram hipertensão arterial e dislipidemia. Os valores de IPAP e EPAP utilizados foram de 12 ± 1 e 6 ± 1 cmH₂O respectivamente.

Tabela 1: Características Gerais da População do Estudo

Variáveis	ICI (n=12)
Idade, anos	56 ± 10
IMC, kg·m ⁻²	25.7 ± 3.1
FEVE, %	30 ± 8
NYHA	
NYHA II	8 (66,66%)
NYHA III	4 (33,33%)
Fatores de Risco	
Hipertensão Arterial	10 (83,33%)
Diabetes mellitus	3 (30%)
Dislipidemia	8 (66,66%)
Medicações	
Inibidores ECA	12 (100%)
Beta-bloqueador	12 (100%)
Furosemida	4 (33,33%)
Digoxina	3 (25%)
Estatinas	12 (100%)
TECP	
VO _{2pico} , mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	18.89 ± 6.15
VE Pico (L/min)	44.3 ± 6.1
Slope VE/VCO ₂	37.48 ± 8.3
PFP	
VEF ₁ % pred	89±9.6
CVF % pred	90.5 ±8.9
Pimax % pred	74± 14.8
PeMax % pred	64.2± 16.9

Legendas: ICI, insuficiência cardíaca isquêmica; IMC, índice de massa corporal; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; NYHA: classificação da insuficiência cardíaca pela *New York Heart Association*; ECA, enzima conversora da angiotensina; % FCmax, percentual da Frequência Cardíaca máxima prevista pela idade;TECP, teste de exercício cardiopulmonar; VO_{2pico}: valor de pico do consumo de oxigênio; RER: quociente respiratório; VE_{pico}: pico de Ventilação ; VE/VCO₂, Relação entre a ventilação e produção de dióxido de carbono durante o exercício.

Considerando todas as medidas de função muscular, dispnéia e desconforto da perna durante BV, os indivíduos não apresentaram diferenças significativas para o PT, PT/PC, TW e Pw (**Tabela 2**). O IF apresentou menores valores durante BV quando comparados a SV. Houve diferença significativa no desconforto das pernas e dispnéia na intervenção BV quando comparada à SV.

Tabela 2: Parâmetros de função muscular, dispnéia e desconforto da perna ao final dos testes de força e resistência muscular com as intervenções BV e SV nos indivíduos com insuficiência cardíaca.

Variáveis	BV	SV	Valor p
PT (Nm)	96.2 ± 7.8	94.6 ± 106.8	0.89
PT/PC (%)	134.3 ± 28.9	131.4 ± 27.5	0.85
TW (J)	73.6 ± 4.6	75.5 ± 3.8	0.72
Pw (W)	46.7 ± 13.9	50.9 ± 17.8	0.43
IF (%)	54.1 ± 18.2	76.1 ± 18.3	0.04*
Borg dispnéia	5.9 ± 0.5	6.6 ± 0.6	0.05*
Borg perna	5.8 ± 0.2	6.9 ± 1.0	0.04*

Legendas: PT, pico de torque; PT/PC, pico de torque corrigido pelo peso corporal; TW, trabalho total; Pw, Potência total; IF, índice de fadiga; * diferença significativa entre as intervenções (P <.05).

Em relação a frequência mediana, a intervenção BV apresentou uma menor tendência a queda quando comparada a SV (**Figura 1**), principalmente do meio ao final do tempo total de exercício. Não houve diferenças significativas entre as intervenções nos instantes 0 e 25%.

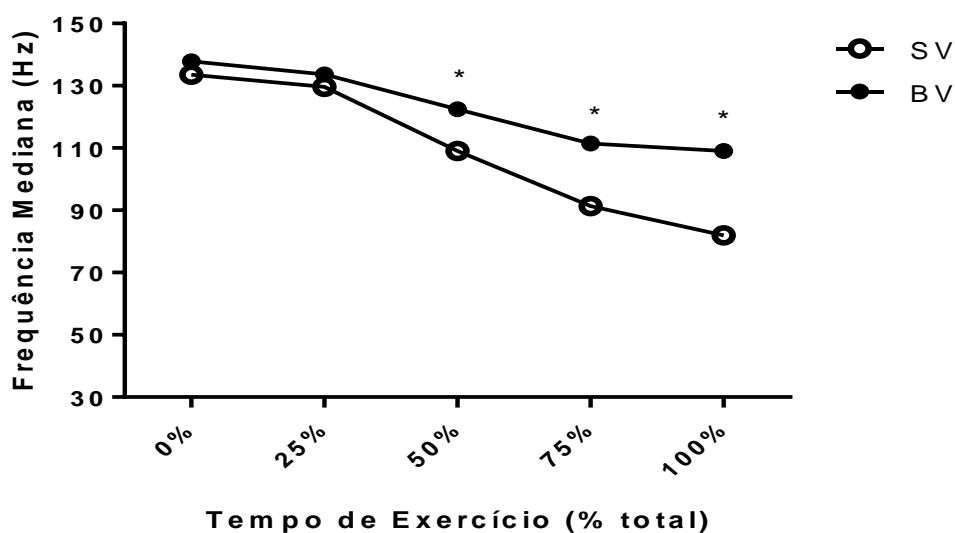


Figura 1: Comparação da frequência mediana durante o protocolo de exercício entre as intervenções BV (círculos pretos) e SV (círculos brancos).

Legenda: *, diferença significativa entre as intervenções (P <.05)

DISCUSSÃO

Os novos importantes achados deste estudo em pacientes com IC de origem isquêmica foram que a intervenção BV: 1) reduziu de forma significativa a percepção de desconforto da perna durante o protocolo de resistência muscular, e 2) reduziu a fadigabilidade dos extensores de joelho (menor IF e FMD).

A validação de um teste de resistência muscular baseado na motivação dos indivíduos em executar uma tarefa ou da atitude do investigador pode ser questionada. Para tratar dessa questão, a eletromiografia de superfície (mais precisamente a FMD) foi utilizada como parâmetro de fadiga muscular, como previamente descrito^{75; 76}. Baseado na análise da FMD, os indivíduos com IC apresentaram fadiga muscular periférica durante o protocolo utilizado em nosso estudo, demonstrado pelo ponto de inflexão da FMD durante o tempo (**Figura 1**). A significativa queda da FMD durante o protocolo de exercício também sugere que o teste pode ser utilizado para avaliar fadigabilidade de músculos periféricos nessa população.

Um valor elevado da FMD foi encontrado nos sujeitos com IC quando comparado a valores encontrados em populações saudáveis, em torno de 30 a 100 Hz^{75; 77}. Provavelmente a maior proporção de fibras do tipo II em indivíduos com IC podem explicar essa situação²⁹. As fibras do tipo II (contração rápida) possuem maiores frequências de despolarização e repolarização quando comparadas às fibras do tipo I (contração lenta)⁷⁸. Esse fenômeno pode contribuir para potenciais de ação de menor comprimento nesse tipo de fibra muscular, ocasionando maiores frequências na análise espectral da eletromiografia de superfície⁷⁹. Os valores de FMD mais elevados encontrados na nossa população de estudo são similares aos encontrados em outras populações que apresentam aumento na proporção de fibras do tipo II na progressão da doença, como os indivíduos com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁸⁰. Essas duas populações apresentam alterações no músculo esquelético periférico bem similares, como mudanças na proporção dos tipos de fibras, diminuição na capilarização, redução na área de secção transversa, apoptose celular e redução na atividade mitocondrial⁸¹.

Alem da menor queda na FMD, a intervenção BV também foi responsável por um menor IF e desconforto da perna nos indivíduos com IC. Isso pode ser explicado provavelmente pela atenuação do metaborreflexo nessa população. A BV pode reduzir o trabalho imposto aos músculos ventilatórios, diminuindo assim a fadigabilidade diafragmática

e a chance de uma hiperestimulação simpática periférica, reduzindo assim o fluxo sanguíneo aos músculos ativos durante o exercício³⁴. Durante o exercício, metabólitos como o ácido láctico, adenosinas, fosfato e alguns cátions são produzidos no músculo esquelético, e o seu acúmulo com o aumento do *stress* produzido pelo exercício gera um *trigger* para os metaboloreceptores musculares, que levam a um aumento da resposta simpática²¹. Indivíduos com IC apresentam exarcebação do metaborreflexo, com excessiva descarga simpática mesmo para a musculatura ativa, reduzindo assim o fluxo sanguíneo e o aporte de oxigênio e nutrientes ao tecido muscular, sendo esse um dos fatores responsáveis pela intolerância ao esforço nessa população^{21; 65}. Corroborando com os nossos resultados, Borgui-Silva et al³⁴ demonstraram que a utilização da pressão positiva nas vias aéreas resultou em efeitos benéficos na oxigenação e fluxo sanguíneo dos músculos ativos no exercício na população com IC, sugerindo que possa ocorrer um aumento no fluxo sanguíneo periférico com a redução da carga aos músculos ventilatórios.

A exarcebação do metaborreflexo na população com IC também leva a alteração na resposta ventilatória ao exercício, que pode refletir em importante deteriorização do quadro clínico desses indivíduos, sendo um importante determinante na resposta hiperventilatória ao exercício e redução da tolerância ao exercício⁸². A diminuição do acúmulo de metabólitos no músculo ativo pode alterar o *input* sensorial e/ou reduzir a ativação neural, modificando assim a percepção do esforço durante as contrações musculares⁴¹. A intervenção BV permitiu aos indivíduos com IC um alívio na sintomatologia de desconforto ventilatório e nas pernas, que também com outros estudos de aplicação da pressão positiva nas vias aéreas nessa população^{34; 41}.

Este estudo apresenta algumas limitações que requerem discussão. Nós não avaliamos diretamente o fluxo sanguíneo periférico em nosso ensaio clínico. Novos estudos incluindo a análise do fluxo sanguíneo em tempo real para se obter um melhor entendimento das mudanças induzidas pela BV são importantes. Além disso, nosso estudo incluiu apenas pacientes com IC de origem isquêmica. Portanto, a generalização desses resultados para outras etiologias de IC pode ser limitada. Novos estudos deveriam então avaliar os efeitos da BV em outras etiologias de IC, como as etiologias chagásica e miocardiopatia dilatada. Por último, não foram realizadas medidas diretas de trabalho ventilatório (por exemplo, uso de balão esofágico) nesses pacientes. Portanto, não sabemos quanto a intervenção BV possa ter reduzido a sobrecarga aos músculos ventilatórios. Novos estudos devem ser realizados para elucidar essa questão.

Dessa forma, concluímos que a intervenção BV reduziu de forma significativa a fadigabilidade dos extensores de joelho e melhorou o desempenho durante o protocolo de exercício resistido isocinético. Nós postulamos que a aplicação da BV pode melhorar a distribuição do fluxo sanguíneo periférico durante o exercício, otimizando assim o suporte metabólico ao músculo ativo. Com isso, a intervenção BV poderia ser utilizada em programas de reabilitação cardiovascular, permitindo maiores cargas de treinamento e períodos mais longos de estímulo, o que pode se traduzir em resultados mais benéficos a essa população, como um maior ganho de *endurance* muscular, com melhor desempenho nas atividades de vida diária e maior qualidade de vida.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

O presente estudo trouxe importantes contribuições com relação à resposta cardiovascular, fadigabilidade e resistência muscular frente ao exercício resistido isocinético na população com insuficiência cardíaca isquêmica.

Concluimos que a ventilação com pressão positiva nas vias aéreas com 2 níveis pressóricos (BV) apresentou efeitos benéficos na resposta cardiovascular, fadigabilidade e resistência muscular durante a execução de exercício resistido isocinético de extensores de joelho. Como desdobramento do presente estudo, espera-se em trabalhos futuros:

- Estudos que avaliam o efeito crônico da BV em programas de exercício resistido na população com IC;
- Estudos que avaliam o efeito da BV em indivíduos com IC de diferentes etiologias, como Chagas, disfunção diastólica, dentre outros;
- Estudos que avaliam o efeito da BV no metaboloreflexo em diferentes tipos de exercício, como exercício intervalados de alta intensidade, treino resistido de membros superiores, dentre outros.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BOCCHI, E. A. Heart Failure in South America. **Curr Cardiol Rev**, Apr 15 2013. ISSN 1875-6557 (Electronic) 1573-403X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23597301> >.
2. CAMPOS MO, R. N. J. Chronic noncommunicable diseases: risk factors and impact on quality of life. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 33, n. 4, p. 561-81, 2009.
3. COMMITTEE, W. H. O. W. E. **Physical status: the use and interpretation of anthropometry**. Geneva, WHO 1995.
4. INDICATORS, B. H. A. **DATASUS** 2013.
5. MCMURRAY, J. J. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. **Eur Heart J**, v. 33, n. 14, p. 1787-847, Jul 2012. ISSN 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22611136 >.
6. MW, T. S. R. Epidemiology, Pathophysiology, and Prognosis of Heart Failure in the Eldery. **Clin Geriatr Med**, v. 23, n. 1, p. 1-10, 2007.
7. SEIXAS-CAMBAO, M.; LEITE-MOREIRA, A. F. Pathophysiology of chronic heart failure. **Rev Port Cardiol**, v. 28, n. 4, p. 439-71, Apr 2009. ISSN 0870-2551 (Print) 0870-2551 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19634500> >.
8. MANT, J. et al. Management of chronic heart failure in adults: synopsis of the National Institute For Health and clinical excellence guideline. **Ann Intern Med**, v. 155, n. 4, p. 252-9, Aug 16 2011. ISSN 1539-3704 (Electronic) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21844551 >.
9. VOGIATZIS, I.; ZAKYNTHINOS, S. G. The physiological Basis of Rehabilitation in Chronic Heart and Lung Disease. **J Appl Physiol**, Apr 25 2013. ISSN 1522-1601 (Electronic) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23620491> >.
10. BENIAMINOVITZ, A. et al. Selective low-level leg muscle training alleviates dyspnea in patients with heart failure. **J Am Coll Cardiol**, v. 40, n. 9, p. 1602-8, Nov 6 2002. ISSN

0735-1097 (Print) 0735-1097 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12427412>>.

11. MANCINI, D. M. Pulmonary factors limiting exercise capacity in patients with heart failure. **Prog Cardiovasc Dis**, v. 37, n. 6, p. 347-70, May-Jun 1995. ISSN 0033-0620 (Print) 0033-0620 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7777667>>.
12. COUTSOS, M. et al. Muscle metaboreflex-induced coronary vasoconstriction limits ventricular contractility during dynamic exercise in heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 304, n. 7, p. H1029-37, Apr 1 2013. ISSN 1522-1539 (Electronic) 0363-6135 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23355344>>.
13. ICHINOSE, M. et al. Muscle metaboreflex activation speeds the recovery of arterial blood pressure following acute hypotension in humans. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 304, n. 11, p. H1568-75, Jun 1 2013. ISSN 1522-1539 (Electronic) 0363-6135 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23542922>>.
14. BALADY, G. J. et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. **Circulation**, v. 122, n. 2, p. 191-225, Jul 13 2010. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20585013>>.
15. SULLIVAN, M. J.; GREEN, H. J.; COBB, F. R. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. **Circulation**, v. 81, n. 2, p. 518-27, Feb 1990. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2297859>.
16. CONRAADS, V. M. et al. Unraveling new mechanisms of exercise intolerance in chronic heart failure: role of exercise training. **Heart Fail Rev**, v. 18, n. 1, p. 65-77, Jan 2013. ISSN 1573-7322 (Electronic) 1382-4147 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22684340>>.
17. VOLTERRANI, M. et al. Predictors of exercise capacity in chronic heart failure. **Eur Heart J**, v. 15, n. 6, p. 801-9, Jun 1994. ISSN 0195-668X (Print) 0195-668X (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8088269>>.
18. MANCINI, D. M. et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. **Circulation**, v. 85, n. 4, p. 1364-73, Apr 1992. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1555280>>.
19. HULSMANN, M. et al. Muscle strength as a predictor of long-term survival in severe congestive heart failure. **Eur J Heart Fail**, v. 6, n. 1, p. 101-7, Jan 2004. ISSN 1388-9842

- (Print) 1388-9842 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15012925> >.
20. CUNHA, T. F. et al. Exercise training prevents oxidative stress and ubiquitin-proteasome system overactivity and reverse skeletal muscle atrophy in heart failure. **PLoS One**, v. 7, n. 8, p. e41701, 2012. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22870245> >.
 21. PIEPOLI MF, C. A. Pathophysiology of Human Heart Failure: Importance of Skeletal Muscle Myopathy and. **Exp Physiol**, v. Ahead of print, Oct 2013, 2013.
 22. GIELEN, S. et al. Exercise training attenuates MuRF-1 expression in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure independent of age: the randomized Leipzig Exercise Intervention in Chronic Heart Failure and Aging catabolism study. **Circulation**, v. 125, n. 22, p. 2716-27, Jun 5 2012. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22565934> >.
 23. BALADY, G. J. et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism; and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. **Circulation**, v. 115, n. 20, p. 2675-82, May 22 2007. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17513578 >.
 24. PIEPOLI, M. C. U. B., W. ; BJARNASON-WEHRENS B.; DENDALE P. ; GAITA D. . Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. **European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation**, v. 17, p. 1-17, 2010.
 25. BROWN, L. E. **Isokinetics in Human Performance**. Davie, Florida: Lee E. Brown Editor, 2000.
 26. CHAN, K. M. N. K. P. **Principles and Practice of Isokinetics in Sports Medicine and Rehabilitation**. Elsevier, 1999.
 27. FOLDVARI, M. et al. Association of muscle power with functional status in community-dwelling elderly women. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, v. 55, n. 4, p. M192-9, Apr 2000. ISSN 1079-5006 (Print) 1079-5006 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10811148> >.

28. CLARK A, R. D., ARBUTHNOTT K. Relationship between isokinetic muscle strength and exercise capacity in chronic heart failure. **International Journal of Cardiology**, v. 59, p. 145-8, 1997.
29. FULSTER, S. et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). **Eur Heart J**, v. 34, n. 7, p. 512-9, Feb 2013. ISSN 1522-9645 (Electronic) 0195-668X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23178647> >.
30. G, B. **Escalas de Borg para a dor e o esforço percebido**. São Paulo, Brasil: Manole, 2000.
31. HOLLANDER, D. B. et al. RPE, pain, and physiological adjustment to concentric and eccentric contractions. **Med Sci Sports Exerc**, v. 35, n. 6, p. 1017-25, Jun 2003. ISSN 0195-9131 (Print) 0195-9131 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12783051> >.
32. RIBEIRO, J. P.; CHIAPPA, G. R.; CALLEGARO, C. C. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. **Rev Bras Fisioter**, v. 16, n. 4, p. 261-7, Jul-Aug 2012. ISSN 1809-9246 (Electronic) 1413-3555 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22801449> >.
33. CLARK, A. L.; SPARROW, J. L.; COATS, A. J. Muscle fatigue and dyspnoea in chronic heart failure: two sides of the same coin? **Eur Heart J**, v. 16, n. 1, p. 49-52, Jan 1995. ISSN 0195-668X (Print) 0195-668X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7737221> >.
34. BORGHI-SILVA, A. et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 294, n. 6, p. H2465-72, Jun 2008. ISSN 0363-6135 (Print) 0363-6135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18375714> >.
35. HARMS, C. A. et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. **J Appl Physiol**, v. 85, n. 2, p. 609-18, Aug 1998. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9688739 >.
36. CHERMONT, S. et al. Noninvasive ventilation with continuous positive airway pressure acutely improves 6-minute walk distance in chronic heart failure. **J Cardiopulm Rehabil Prev**, v. 29, n. 1, p. 44-8, Jan-Feb 2009. ISSN 1932-7501 (Print) 1932-7501 (Linking). Disponível em: <

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19158587 >.

37. HESS, D. R. The growing role of noninvasive ventilation in patients requiring prolonged mechanical ventilation. **Respir Care**, v. 57, n. 6, p. 900-18; discussion 918-20, Jun 2012. ISSN 0020-1324 (Print) 0020-1324 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22663966> >.
38. _____. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure. **Respir Care**, v. 58, n. 6, p. 950-72, Jun 2013. ISSN 1943-3654 (Electronic) 0020-1324 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23709194> >.
39. LALANDE, S.; JOHNSON, B. D. Breathing strategy to preserve exercising cardiac function in patients with heart failure. **Med Hypotheses**, v. 74, n. 3, p. 416-21, Mar 2010. ISSN 1532-2777 (Electronic) 0306-9877 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19800746 >.
40. LALANDE, S. et al. Expiratory Loading Improves Cardiac Output during Exercise in Heart Failure. **Med Sci Sports Exerc**, Jul 6 2012. ISSN 1530-0315 (Electronic) 0195-9131 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22776881 >.
41. O'DONNELL, D. E. et al. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 160, n. 6, p. 1804-11, Dec 1999. ISSN 1073-449X (Print) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10588589> >.
42. LIMA EDA, S. et al. Effect of ventilatory support on functional capacity in patients with heart failure: a pilot study. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 3, p. 227-32, Mar 2011. ISSN 1678-4170 (Electronic) 0066-782X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21487640 >.
43. BORGHI-SILVA, A. et al. Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. **Respirology**, v. 14, n. 4, p. 537-44, May 2009. ISSN 1440-1843 (Electronic) 1323-7799 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=19386071 >.
44. MANDIC, S. et al. Resistance versus aerobic exercise training in chronic heart failure. **Curr Heart Fail Rep**, v. 9, n. 1, p. 57-64, Mar 2012. ISSN 1546-9549 (Electronic) 1546-

9530 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22131070>.

45. PIEPOLI, M. F. Exercise training in chronic heart failure: mechanisms and therapies. **Neth Heart J**, v. 21, n. 2, p. 85-90, Feb 2013. ISSN 1568-5888 (Print) 1568-5888 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23239451>>.
46. MEYER, F. J. et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. **Circulation**, v. 103, n. 17, p. 2153-8, May 1 2001. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11331255>.
47. QUASSEM A, W. T., WEINBERGER SE, HARNANIA NA, CRINER G, VAN DER MOLEN T. . Diagnosis and Management of Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. **Annals of Internal Medicine**, v. 155, n. 3, p. 179-191., 2011.
48. WANGER, J. et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. **Eur Respir J**, v. 26, n. 3, p. 511-22, Sep 2005. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16135736>.
49. BLACK, L. F.; HYATT, R. E. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. **Am Rev Respir Dis**, v. 99, n. 5, p. 696-702, May 1969. ISSN 0003-0805 (Print) 0003-0805 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5772056>>.
50. NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Braz J Med Biol Res**, v. 32, n. 6, p. 719-27, Jun 1999. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412550>>.
51. NEDER, J. A. et al. Reference values for lung function tests. I. Static volumes. **Braz J Med Biol Res**, v. 32, n. 6, p. 703-17, Jun 1999. ISSN 0100-879X (Print) 0100-879X (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10412549>>.
52. GUAZZI, M.; CAHALIN, L. P.; ARENA, R. Cardiopulmonary Exercise Testing as a Diagnostic Tool for the Detection of Left-sided Pulmonary Hypertension in Heart Failure. **J Card Fail**, v. 19, n. 7, p. 461-7, Jul 2013. ISSN 1532-8414 (Electronic) 1071-9164 (Linking). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23834922>>.

53. ARENA, R. et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. **Am Heart J**, v. 147, n. 2, p. 354-60, Feb 2004. ISSN 1097-6744 (Electronic) 0002-8703 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14760336 >.
54. STUMBO, T. A. et al. The effect of hand-grip stabilization on isokinetic torque at the knee. **J Strength Cond Res**, v. 15, n. 3, p. 372-7, Aug 2001. ISSN 1064-8011 (Print) 1064-8011 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11710668 >.
55. CARREGARO, R. L. et al. Effects of antagonist pre-load on knee extensor isokinetic muscle performance. **J Sports Sci**, v. 29, n. 3, p. 271-8, Feb 2011. ISSN 1466-447X (Electronic) 0264-0414 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21170798 >.
56. RAWSON, E. S. Enhanced fatigue resistance in older adults during repeated sets of intermittent contractions. **J Strength Cond Res**, v. 24, n. 1, p. 251-6, Jan 2010. ISSN 1533-4287 (Electronic) 1064-8011 (Linking). Disponível em: <
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19661832> >.
57. SCHROEDER, C. A. et al. Airflow limitation and breathing strategy in congestive heart failure patients during exercise. **Respiration**, v. 70, n. 2, p. 137-42, Mar-Apr 2003. ISSN 0025-7931 (Print) 0025-7931 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12740509 >.
58. NAUGHTON, M. T. et al. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. **Circulation**, v. 91, n. 6, p. 1725-31, Mar 15 1995. ISSN 0009-7322 (Print) 0009-7322 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7882480 >.
59. YAN, A. T.; BRADLEY, T. D.; LIU, P. P. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. **Chest**, v. 120, n. 5, p. 1675-85, Nov 2001. ISSN 0012-3692 (Print) 0012-3692 (Linking). Disponível em: <
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11713153 >.
60. LALANDE, S. et al. Effect of changes in intrathoracic pressure on cardiac function at rest and during moderate exercise in health and heart failure. **Exp Physiol**, v. 97, n. 2, p. 248-

56, Feb 2012. ISSN 1469-445X (Electronic) 0958-0670 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=22080485 >.

61. BENETOS, A. et al. Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. **Hypertension**, v. 30, n. 6, p. 1410-5, Dec 1997. ISSN 0194-911X (Print) 0194-911X (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9403561 >.
62. GRACE, M. P.; GREENBAUM, D. M. Cardiac performance in response to PEEP in patients with cardiac dysfunction. **Crit Care Med**, v. 10, n. 6, p. 358-60, Jun 1982. ISSN 0090-3493 (Print) 0090-3493 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7042203 >.
63. PINSKY, M. R.; MATUSCHAK, G. M.; KLAIN, M. Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. **J Appl Physiol**, v. 58, n. 4, p. 1189-98, Apr 1985. ISSN 8750-7587 (Print) 0161-7567 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=3988674 >.
64. BORLAUG, B. A. et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. **Circ Heart Fail**, v. 3, n. 5, p. 588-95, Sep 2010. ISSN 1941-3297 (Electronic) 1941-3289 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=20543134 >.
65. HILL, J. M. Discharge of group IV phrenic afferent fibers increases during diaphragmatic fatigue. **Brain Res**, v. 856, n. 1-2, p. 240-4, Feb 21 2000. ISSN 0006-8993 (Print) 0006-8993 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10677632 >.
66. CALLEGARO, C. C. et al. Attenuated inspiratory muscle metaboreflex in endurance-trained individuals. **Respir Physiol Neurobiol**, v. 177, n. 1, p. 24-9, Jun 30 2011. ISSN 1878-1519 (Electronic) 1569-9048 (Linking). Disponível em: < http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=21382525 >.
67. AHTIAINEN, J. P. et al. Short vs. long rest period between the sets in hypertrophic resistance training: influence on muscle strength, size, and hormonal adaptations in trained men. **J Strength Cond Res**, v. 19, n. 3, p. 572-82, Aug 2005. ISSN 1064-8011 (Print) 1064-8011 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16095405> >.

68. KATO, A. Muscle wasting is associated with reduced exercise capacity and advanced disease in patients with chronic heart failure. **Future Cardiol**, v. 9, n. 6, p. 767-70, Nov 2013. ISSN 1744-8298 (Electronic) 1479-6678 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24180533> >.
69. DAVIES, E. J. et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. **Eur J Heart Fail**, v. 12, n. 7, p. 706-15, Jul 2010. ISSN 1879-0844 (Electronic) 1388-9842 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20494922> >.
70. CAMARAZANO A, R. A., MACIEL BC, BRINDEIRO FILHO D, HOROWITZ ES, PENA JLB, ET AL. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretrizes das indicações da ecocardiografia. **Arq Bras Cardiol**, v. 96, n. 6 (suppl 3), p. e265-302, 2009.
71. GRABINER, M. D.; OWINGS, T. M. Effects of eccentrically and concentrically induced unilateral fatigue on the involved and uninvolved limbs. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 9, n. 3, p. 185-9, Jun 1999. ISSN 1050-6411 (Print) 1050-6411 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10328413> >.
72. SODERBERG GL, K. L. A guide for use and interpretation of kinesiological electromyographic data. **Physical Therapy**, v. May(80), n. 5, p. 485-498, 2000.
73. HERMENS, H. J. et al. Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 10, n. 5, p. 361-74, Oct 2000. ISSN 1050-6411 (Print) 1050-6411 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11018445> >.
74. CJ, D. L. Myoelectrical manifestations of localized muscular fatigue in humans. **Crit Rev Biomed Eng**, v. 11, p. 251-79, 1984.
75. BECK, T. W.; STOCK, M. S.; DEFREITAS, J. M. Shifts in Emg Spectral Power during Fatiguing Dynamic Contractions. **Muscle Nerve**, Oct 12 2013. ISSN 1097-4598 (Electronic) 0148-639X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24122808> >.
76. CAMATA, T. V. et al. Fourier and wavelet spectral analysis of EMG signals in supramaximal constant load dynamic exercise. **Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc**, v. 2010, p. 1364-7, 2010. ISSN 1557-170X (Print) 1557-170X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21096332> >.
77. WATANABE, K.; AKIMA, H. Neuromuscular activation of vastus intermedius muscle during fatiguing exercise. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 20, n. 4, p. 661-6, Aug 2010. ISSN 1873-5711 (Electronic) 1050-6411 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133154> >.

78. VYDEVSKA-CHICHOVA, M.; MILEVA, K.; RADICHEVA, N. Differential changes in myoelectric characteristics of slow and fast fatigable frog muscle fibres during long-lasting activity. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 17, n. 2, p. 131-41, Apr 2007. ISSN 1050-6411 (Print) 1050-6411 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16524744> >.
79. DIMITROVA, N. A.; DIMITROV, G. V. Interpretation of EMG changes with fatigue: facts, pitfalls, and fallacies. **J Electromyogr Kinesiol**, v. 13, n. 1, p. 13-36, Feb 2003. ISSN 1050-6411 (Print) 1050-6411 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12488084> >.
80. CORONELL, C. et al. Relevance of assessing quadriceps endurance in patients with COPD. **Eur Respir J**, v. 24, n. 1, p. 129-36, Jul 2004. ISSN 0903-1936 (Print) 0903-1936 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15293615> >.
81. DUMITRU, L. et al. Disability in COPD and Chronic Heart Failure Is the Skeletal Muscle the Final Common Pathway? **Maedica (Buchar)**, v. 8, n. 2, p. 206-13, Jun 2013. ISSN 1841-9038 (Print) 1841-9038 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24371487> >.
82. PONIKOWSKI PP, C. T., FRANCIS DP, CAPUCCI A, COATS AJ, PIEPOLI MF. Muscle ergoreceptor overactivity reflects deterioration in clinical status and cardiorespiratory reflex control in chronic heart failure. **Circulation**, v. 104, p. 2324-2330, 2001.

ANEXO 1 – APROVAÇÃO NO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
Instituto de Cardiologia – Distrito Federal

Brasília, 03 de fevereiro de 2010.

Ilma. Dra.

Alexandra Lima Sánchez

Ref.: “Ajustes cardiorrespiratórios, metabólicos e vasculares frente a diferentes metodologias de exercício resistido em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica”

Prezada Senhora,

Sirvo-me da presente para informá-lo que o Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Cardiologia do Distrito Federal (CEP IC-DF) analisou e **APROVOU** o Projeto de Pesquisa “Ajustes cardiorrespiratórios, metabólicos e vasculares frente a diferentes metodologias de exercício resistido em pacientes com insuficiência cardíaca isquêmica”, em reunião ocorrida na data de 03 de fevereiro de 2010.

Atenciosamente,

Dr. Alvaro Valentim Lima Sarabanda

Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa do IC-DF

IC/FUC Instituto de Cardiologia do Distrito Federal

End.: Estrada Parque Contorno do Bosque s/nº - Cruzeiro Novo - Brasília/DF - CEP 70658-700

Tel.: PABX 61 3403-5400 – 61 3403 5431

ANEXO 2 – ARTIGO CIENTÍFICO PUBLICADO

Noninvasive Ventilation Improves the Cardiovascular Response and Fatigability During Resistance Exercise in Patients With Heart Failure

Vinicius Z. Maldaner da Silva, MSC, PT; Alexandra Lima, MD; Graziella B. Cipriano, PhD, PT; Marianne Lucena da Silva, MSC, PT; Filipe V. Campos, PT; Ross Arena, PhD, PT; Wagner Rodrigues Martins, PhD, PT; Gaspar Chiappa, PhD, PT; Martim Bottaro, PhD, PE; Gerson Cipriano Jr, PhD, PT

- **PURPOSE:** Noninvasive ventilation may improve cardiovascular function and exercise performance. We evaluated the physiologic impact of noninvasive ventilation during isokinetic knee extension resistance exercise in patients with heart failure.
- **METHODS:** This clinical trial included 10 male compensated patients with ischemic heart failure (age, 57 ± 9.1 years; ejection fraction, $28.5 \pm 5.8\%$). Subjects underwent 2 bouts of exercise on an isokinetic dynamometer, separated by 72 hours of rest. The resistance exercise was concentric knee extension, at a speed of 60°/s. Five sets of 10 repetitions were performed during the 2 exercise bouts, and each set was separated by 2 minutes of rest. Subjects were administered either bilevel positive airway pressure ventilation (BV) or sham ventilation 20 minutes before and during the 2 exercise sessions in a randomized fashion. Heart rate, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure were measured at rest, during exercise, and into recovery. Changes in peak torque (Δ P_T), total work (Δ TW), and power (Δ P_w) between the fifth and first sets were also measured.
- **RESULTS:** Compared with the sham intervention, BV significantly decreased heart rate, systolic blood pressure, and diastolic blood pressure at rest and during exercise ($P < .01$). There were no significant differences in these variables during recovery. Bi-level positive airway pressure ventilation also significantly reduced Δ P_T, Δ TW, and Δ P_w compared with the sham intervention ($P < .01$).
- **CONCLUSIONS:** Bi-level positive airway pressure ventilation significantly improved the cardiovascular response and fatigability during resistance exercise in patients with heart failure. These results suggest that use of BV during exercise training may be beneficial in this population with chronic disease.

KEY WORDS

heart failure

noninvasive ventilation

resistance exercise

Author Affiliations: Division of Physical Therapy and Health Sciences and Technologies (Messrs da Silva and Campos; Drs Lima, G. B. Cipriano, Martins; and G. Cipriano, and Ms da Silva) and Physical Education College (Dr Bottaro), University of Brasilia, Brasilia, Brazil; Ergometry and Sports Medicine Department, Heart Institute of Distrito Federal, Brasilia, Brazil (Mr da Silva and Dr Lima); Department of Physical Therapy, College of Applied Health Sciences, University of Illinois at Chicago, Chicago (Dr Arena); and Laboratory of Exercise Physiopathology, Department of Cardiology, Hospital de Clínicas, Porto Alegre, RS, Brazil (Dr Chiappa).

None of the authors have conflicts of interest to disclose.

Correspondence: Vinicius Z. Maldaner da Silva, MSC, PT, Division of Physical Therapy and Health Sciences and Technologies, University of Brasilia, SQS 215 Bloco A, apto 305, ASA SUL, Brasilia, DF, PO Box 70294-010, Brazil (viniciusmaldaner@gmail.com).

DOI: 10.1097/HCR.000000000000019

A hallmark characteristic of heart failure is severely reduced exercise capacity, often times coinciding with profound shortness of breath during exertion.¹

Impaired skeletal muscle function also contributes to the exertional limitations seen in heart failure.² There is evidence that diminished exercise capacity is also

associated with poor quality of life and is an independent predictor of mortality in this population.³

Higher ventilatory requirements, impaired hemodynamic responses during exertion, and inspiratory muscle weakness seem to also contribute to exercise intolerance in this population.⁴ The concept of inspiratory muscle weakness playing an important contributory role in limiting functional capacity in patients with heart failure is rather novel, yet the current body of supporting evidence is compelling.^{5,6} Thus, it seems reasonable to postulate that any intervention improving respiratory muscle function will likewise improve exercise tolerance.

Noninvasive ventilation has been shown to lower respiratory muscle work, reduce the perception of dyspnea during exercise, and increase stroke volume, all of which are seemingly due to the increase in intrathoracic pressure.^{7,8} Furthermore, previous studies have demonstrated that respiratory muscle unloading probably results in a better balance between oxygen supply and demand, with beneficial effects on dyspnea and reduced exertional leg discomfort during high-intensity exercise in patients with heart failure.⁴ However, the application of noninvasive ventilation during resistance exercise has not been evaluated in this population.

The aim of the current study was to evaluate the effects of noninvasive ventilation on knee extensor isokinetic resistance exercise performance in a cohort with heart failure. We hypothesize that the use of noninvasive ventilation during this resistance exercise protocol would improve muscular performance and reduce leg fatigue.

METHODS

The current investigation consisted of 12 male subjects with a diagnosis of ischemic heart failure. All subjects were on stable pharmacologic management before initiation of the study and treated by the same cardiologist. All study patients were recruited from Cardiology Institute of Distrito Federal. The recruited subjects satisfied the following inclusion criteria: (1) a diagnosis of heart failure⁹ documented for at least 6 months, (2) echocardiography showing left ventricular systolic dysfunction <35%, (3) New York Heart Association classification class II and III, and (4) no participation in either a resistance or aerobic training program for at least 3 months before study initiation. Any subject with a previous diagnosis of moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease¹⁰ or who was unable to perform the resistance isokinetic exercise protocol was excluded from this study. All subjects provided informed written consent, and the

study was approved by the ethics committee of the Heart Institute of Distrito Federal.

Design and Procedures

This was a crossover, double-blind, randomized trial, as shown in Figure 1.

Measurements

Cardiopulmonary Exercise Testing

Each patient performed a symptom-limited cardiopulmonary exercise testing on a treadmill (T2100; General Electric, Waukesha, WI), with an increase of 0.5 metabolic equivalents per minute.¹¹ The aim was to achieve peak exercise in approximately 10 minutes. If the test duration was >12 minutes or <8 minutes, the test was repeated the next day with an appropriate titration in progressive work rate. Ventilatory expired gas analysis was obtained by using a metabolic cart (K4; Cosmed, Milan, Italy). The oxygen and carbon dioxide sensors were calibrated before each test by using gases with known oxygen, nitrogen, and carbon dioxide concentrations. The flow sensor was also calibrated before each test by using a 3-L syringe. Monitoring consisted of continuous 12-lead electrocardiography (Cardisoft; General Electric, Waukesha, WI), manual blood pressure measurements (Tyco Welch Allyn; Skaneateles Falls, NY) every stage, and heart rate (HR) recordings every stage via the electrocardiogram. Test termination criteria consisted of patient request, ventricular tachycardia, ≥ 2 mm of horizontal or down-sloping ST segment depression, or a drop in systolic blood pressure (SBP) ≥ 20 mm Hg during exercise. The same qualified physician conducted each test.

Oxygen uptake ($\dot{V}O_2$ in mL·kg⁻¹·min⁻¹), carbon dioxide production ($\dot{V}CO_2$ in L/min), and minute ventilation ($\dot{V}E$ in L/min) were collected breath by breath throughout the exercise test. Peak $\dot{V}O_2$ was expressed

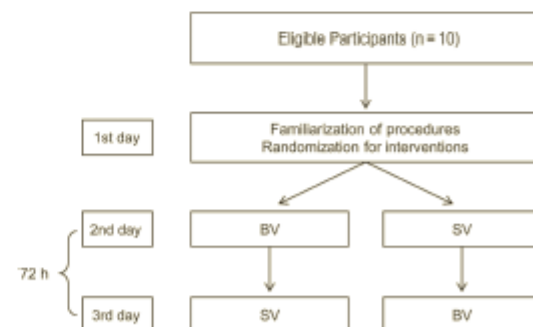


Figure 1. Design and flow of participants through the trial. BV indicates bilevel positive airway pressure ventilation; SV, sham ventilation.

as the highest 30-second average value obtained during the last stage of the cardiopulmonary exercise testing. Peak respiratory exchange ratio¹² was the highest 30-second average value obtained during the last stage of the cardiopulmonary exercise testing. Ten-second averaged \dot{V}_E and \dot{V}_{CO_2} data, obtained from the initiation of exercise to peak, were input into spreadsheet software (Microsoft Excel; Microsoft Corp, Bellevue, WA) to calculate the \dot{V}_E/\dot{V}_{CO_2} slope via least squares linear regression ($y = mx + b$, $m = \text{slope}$).¹³

Isokinetic Resistance Exercise Test

Participants attended the isokinetic strength testing laboratory on 3 different days, with a minimum interval of 72 hours between each visit. On the first day, the study participants were familiarized with noninvasive ventilation (BIPAP Synchrony II; Respironics Inc, Murrysville, PA) and the isokinetic dynamometer. To select the bilevel positive airway pressure ventilation (BV) pressures during exercise, the best inspiratory and expiratory positive airway pressure (inspiratory positive airway pressure and expiratory positive airway pressure, respectively) were evaluated. The inspiratory positive airway pressure was initially set at 10 cm H₂O and increased gradually by 2 cm H₂O every minute to a maximum of 14 cm H₂O. The expiratory positive airway pressure was set at 4 cm H₂O and increased gradually by 1 cm H₂O every minute to a maximum of 8 cm H₂O. The pressure level was set to individual subject tolerance for all study participants.⁷ The sham ventilation (SV) was applied with minimal pressure support (inspiratory positive airway pressure of 4 cm H₂O and expiratory positive airway pressure of 2 cm H₂O). All participants received noninvasive ventilation via a facial mask interface (Comfort full 2 Mask; Respironics Inc, Murrysville, PA) during both BV and SV.

On the second and third days, all subjects underwent a quadriceps isokinetic resistance exercise protocol using both conditions of noninvasive ventilation (BV and SV). Subjects were randomly allocated to the BV or SV intervention before starting each procedure. First, all participants underwent 20 minutes of the allocated intervention (BV and SV) while at rest. During this initial period, the subjects sat on the isokinetic dynamometer (Biodex Medical System 2; Shirley, NY).

The resistance maneuver for this study was concentric knee extension, on the dominant side, at a speed of 60°/s. Five sets of 10 repetitions were performed during the 2 exercise bouts, and each set was separated by 2 minutes of rest. Positioning and stabilization of each participant was standardized.¹⁴ Correction for the effect of gravity was made. Changes

in peak torque (ΔPT , expressed in Nm), total work (ΔTW , expressed in J), and power (ΔPw , expressed in W) between the fifth and first sets were also measured. Verbal encouragement and visual feedback by using the computer screen were given in an attempt to achieve a maximum level of effort.¹⁵ All procedures were performed by the same investigator. The validity and reliability of this testing procedure have been previously described.^{16,17}

At rest, during the resistance exercise protocol as well as during the recovery period, HR was continuously monitored (Polar model RS 800; Polar Electro Inc, Kempele, Finland).¹⁸ Systolic blood pressure and diastolic blood pressure were also measured using a calibrated oscillometric automatic device (OMROM MIT elite plus; OMROM Health Care Inc, Lake Forest, IL).

Statistical Analysis

An *a priori* analysis for this study revealed 9 subjects were needed to achieve 80% power ($\alpha = .05$ and $\beta = .20$). All analyses were carried out using a statistical software package (Graphpad Prism version 5 software; Graphpad software, Inc, La Jolla, CA). Values for continuous variables were represented as mean \pm standard deviation. A 2-way analysis of variance assessed differences in continuous variables between study subjects. *Post hoc* analysis was performed by the Tukey test. Isokinetic measurements were evaluated by unpaired *t* test. A $P < .05$ was considered statistically significant for all tests.

RESULTS

From the initial 12 subjects included in this study, 2 were excluded from the study. The first subject was not able to perform the isokinetic exercise protocol, and the second did not tolerate the BV pressure targets that were initially established. Therefore, 10 subjects completed the study protocol. Baseline characteristics are presented in Table 1. All individuals had an ischemic heart failure etiology. The major risk factors most often present were hypertension and hyperlipidemia.

Considering muscle performance measurements using BV compared with SV (Figure 1), subjects had a lower change in peak torque (27.10 ± 5.08 Nm against 35.90 ± 4.01 Nm; $P < .05$), total work (320.2 ± 63.91 J against 424.2 ± 71.63 J; $P < .01$), and power (14.30 ± 2.86 against 19.20 ± 1.81 ; $P < .05$) during BV.

Subjects had lower HR and SBP ($P < .05$) at rest and peak exercise during BV compared with that during SV (Table 2). There were no significant differences

Table 1 • General Characteristics of Population^a

Variables	IHF (n = 10)
Age, y	57 ± 9.1
BMI, kg·m ⁻²	26.7 ± 3.3
LVEF, %	28.5 ± 5.8
NYHA classification	
NYHA II	6 (46)
NYHA III	4 (54)
Risk factors	
Hypertension	10 (100)
Diabetes mellitus	3 (30)
Dyslipidemia	10 (100)
Smokers	4 (40)
Medications	
ACE antagonist	10 (100)
β-blocker	10 (100)
Furosemide	4 (40)
Digoxin	2 (20)
Statin	10 (100)
CPX	
% age pred max HR reached	79.9 ± 11.8
$\dot{V}O_2$, mL·kg ⁻¹ ·min ⁻¹	21.89 ± 8.15
Peak RER	1.10 ± 0.07
Peak $\dot{V}E$, L/min	45.3 ± 5.8
Slope $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	38.48 ± 8.3

^aValues are given as mean ± SD or n (%).

Abbreviations: ACE, angiotensin-converting enzyme; BMI, body mass index; CPX, cardiopulmonary exercise testing; LVEF, left ventricular ejection fraction; HR, heart rate; IHF, ischemic heart failure; NYHA, New York Heart Association; RER, respiratory exchange ratio; % age pred max HR, percent of age predicted maximum heart rate reached during CPX; $\dot{V}E$, minute ventilation; $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$, relationship between ventilation and carbon dioxide production during exercise; $\dot{V}O_2$, oxygen uptake.

in these variables during recovery ($P > .05$), as illustrated in Figure 2. There were also no significant differences in diastolic blood pressure at any point between BV and SV sessions.

DISCUSSION

The novel findings of this study in patients with ischemic heart failure are as follows: (1) the BV intervention significantly reduced cardiovascular stress (lower HR and SBP) at rest and peak exercise, and (2) the BV intervention significantly reduced quadriceps fatigability (lower ΔPT , ΔTW and ΔPw) during isokinetic resistance exercise.

Skeletal muscle atrophy and loss of muscle strength are common features in patients with heart failure.¹⁹ Currently, cardiac rehabilitation programs often include resistance exercise training in an attempt to improve skeletal muscle function.²⁰ Our results seem to indicate that noninvasive ventilation may be of value in this patient population when participating in a structured resistance training program.

Effect of Noninvasive Ventilation on Hemodynamic Parameters in Heart Failure

Positive airway pressure appears to enhance cardiac function in patients with heart failure.²¹ During resistance exercise, ventilatory effort rises and greater inspiratory pleural pressure is required for ventilation to keep pace with metabolic demands. Therefore, an increase in negative pleural pressure would increase both the left ventricular transmural pressure gradient and left ventricular afterload.²² Previous studies have demonstrated that positive airway pressure decreases the large variations in pleural pressure during the effort and, consequently, reduces left ventricular afterload, thereby improving contractile performance during exercise.^{23,24} Heart rate and SBP were significantly lower during BV, which indicates an improvement in cardiac performance during noninvasive ventilation application.

Table 2 • Cardiac Measurements in Patients With Heart Failure

Variables	Rest		Exercise		Recovery	
	BV	SV	BV	SV	BV	SV
HR	72 ± 7 ^a	83 ± 4	103 ± 11 ^a	115 ± 11	72 ± 7	74 ± 5
SBP	120 ± 12 ^a	132 ± 11	160 ± 9 ^a	170 ± 10	120 ± 10	119 ± 12
DBP	77 ± 10	76 ± 7	83 ± 6	84 ± 6	76 ± 7	77 ± 6

Abbreviations: BV, bilevel positive airway pressure ventilation; DBP, diastolic blood pressure; HR, heart rate; SBP, systolic blood pressure; SV, sham ventilation.

^aSignificant differences between interventions ($P < .05$).

Another mechanism that could be involved with changes in hemodynamic behavior during noninvasive ventilation is the decrease in left ventricular preload. During a regular ventilation cycle, within 2 pressures levels, the increase in intrathoracic pressure elevates right atrial pressure, resulting in decreased venous return, followed by a reduction in left ventricular filling. This results in enhanced left ventricular performance in patients with heart failure.²⁵ Therefore, we hypothesize that improvements in cardiac function with the application of positive airway pressure is the result of augmented left ventricular filling and decreased left ventricular afterload.²⁶

Cherment et al⁸ and Lima Eda et al²⁷ did not report significant modifications in SBP and HR in patients with heart failure during continuous positive airway pressure applied during exercise. However, in agreement with our results, O'Donnell et al⁴ demonstrated that BV during exercise improves cardiorespiratory responses in the same population. These differences in responses between continuous positive airway pressure and BV could reflect additional beneficial effects of BV, such as a lower pulmonary capillary wedge pressure and expiratory flow limitation during exercise, which are both relevant in patients with heart failure.^{18,28}

Effects of Noninvasive Ventilation on Functional Performance

Our results demonstrate that noninvasive ventilation reduces quadriceps fatigability (lower Δ PT, Δ TW, and

Δ Pw; $P < .05$) during isokinetic resistance exercise. Borghi-Silva et al⁷ previously demonstrated similar results of reduced fatigue in patients with chronic pulmonary obstructive disease, using the same ventilatory strategy.

This improvement could be explained by the increase in perfusion to working skeletal muscle during ventilatory unloading. Previous studies have shown that augmentation of total respiratory work increases noradrenaline levels and reduces the leg blood flow during exercise.⁵ Moreover, other studies have demonstrated an increase in blood flow to active skeletal muscle during diaphragm muscle unloading.²⁹ As an example, Harms et al³⁰ previously demonstrated that ventilatory muscle unloading with a different noninvasive ventilation approach (proportional assisted ventilation) increased leg blood flow.

In addition, increased metabolic stimulation of small afferent fibers (types III and IV) from the respiratory musculature, especially from the diaphragm,³¹ may contribute to physical activity limitations in this patient population. Activation of this mechanism during exercise seems to induce inspiratory muscle fatigue and may also contribute to the reduction in blood flow to the active skeletal muscle.³² Therefore, the application of BV during the resistance exercise could possibly attenuate the inspiratory metaboreflex impact on physical performance, but this hypothesis requires further investigation.

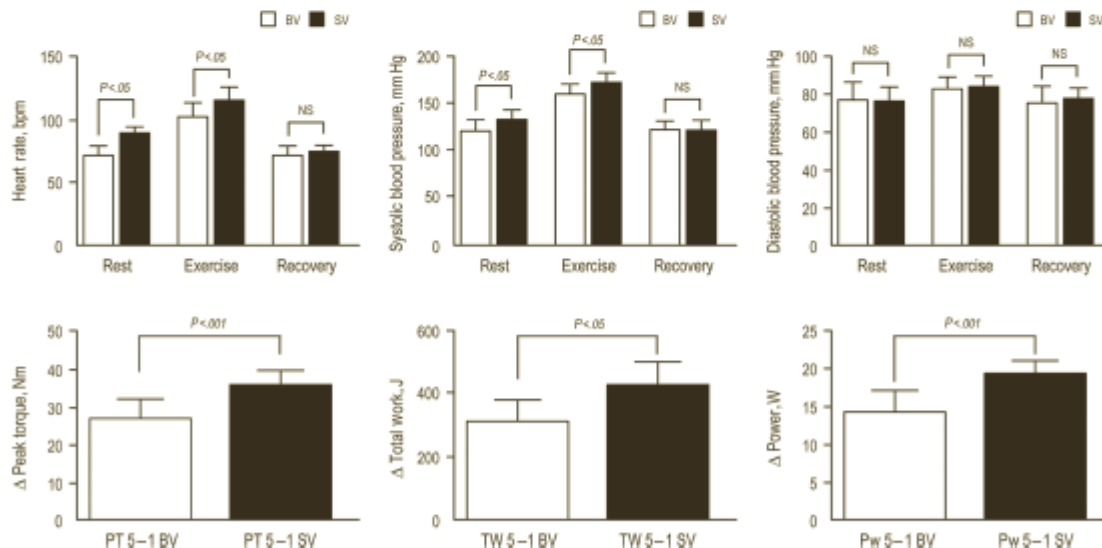


Figure 2. Comparison of cardiac measurements and muscle function between bi-level positive airway pressure ventilation (BV; white column) and sham ventilation (SV; black column). PT 5-1: change (Δ) in peak torque between the fifth and first sets; TW 5-1: change (Δ) in total work between the fifth and first sets; Pw 5-1: change (Δ) in power between the fifth and first sets. bpm indicates beats per minute; BV, bilevel positive airway pressure intervention; PT, peak torque; Pw, total power; SV, sham ventilation; TW, total work.

This study provides evidence that BV during resistance exercise positively impacts the cardiovascular response and quadriceps fatigability. The use of BV may allow patients with heart failure to improve their performance during resistance exercise program, allowing for training at higher workloads, conceivably translating into an enhanced training effect. Thus, BV may prove to be an important adjunct for exercise training programs in patients with heart failure.

This study has some limitations requiring discussion. We did not directly evaluate peripheral blood flow or cardiac function in our cohort. However, the improvement in hemodynamic responses lends support to the beneficial effects of BV on cardiovascular behavior. Future studies should include real-time blood flow and cardiac function measurements to have a better understanding of changes in left ventricular preload and afterload induced by BV. The patients with heart failure included in this study demonstrated a mean peak $\dot{V}O_2$ value of $21.9 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, which may suggest that these patients were relatively fit and had a lower disease severity. Thus, applicability of our findings to cohorts with heart failure with advanced disease severity may be limited. Thus, further studies on the value of BV during exercise training in cohorts with heart failure that demonstrate lower levels of exercise capacity and advanced disease severity are therefore warranted. Last, our study only included patients with a diagnosis of ischemic heart failure. Thus, the generalizability of these results to other etiologies might be limited. Future studies should, therefore, also assess the effects of BV during exercise in cohorts with other etiologies, such as nonischemic heart failure.

CONCLUSION

Bi-level positive airway pressure ventilation application resulted in marked improvement in hemodynamic parameters and performance during resistance exercise in patients with ischemic heart failure. The potential clinical application of our findings is that BV could allow patients with this chronic cardiac condition to train at higher workloads, further enhancing the rehabilitation outcome.

References

- Mandic S, Myers J, Selig SE, Levinger I. Resistance versus aerobic exercise training in chronic heart failure. *Curr Heart Fail Rep.* 2012;9:57-64.
- Piccoli MF. Exercise training in chronic heart failure: mechanisms and therapies. *New Heart J.* 2013;21:85-90.
- Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122:191-225.
- O'Donnell DE, D'Asigny C, Raj S, Abdollah H, Webb KA. Ventilatory assistance improves exercise endurance in stable congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1804-1811.
- Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16:261-267.
- Meyer FJ, Borst MM, Zugck C, et al. Respiratory muscle dysfunction in congestive heart failure: clinical correlation and prognostic significance. *Circulation.* 2001;103:2153-2158.
- Borghi-Silva A, Di Thomamazo I, Pantoni CB, Mendes RG, Salvini Tde F, Costa D. Non-invasive ventilation improves peripheral oxygen saturation and reduces fatigability of quadriceps in patients with COPD. *Respirology.* 2009;14:537-544.
- Chermont S, Quintao MM, Mesquita ET, Rocha NN, Nobrega AC. Noninvasive ventilation with continuous positive airway pressure acutely improves 6-minute walk distance in chronic heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2009;29:44-48.
- Mant J, Al-Mohammad A, Swain S, Laramée P. Management of chronic heart failure in adults: synopsis of the National Institute for Health and Clinical Excellence guideline. *Ann Intern Med.* 2011;155:252-259.
- Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Ann Intern Med.* 2011;155:179-191.
- Meneghelo RS, Araújo C, Stein R, Mastrocola LE, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste Ergométrico. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95:1-26.
- Darne B, Girerd X, Safar M, Cambien F, Guize L. Pulsatile versus steady component of blood pressure: a cross-sectional analysis and a prospective analysis on cardiovascular mortality. *Hypertension.* 1989;13:392-400.
- Arena R, Myers J, Aslam SS, Varughese EB, Peberdy MA. Peak $\dot{V}O_2$ and $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J.* 2004;147:354-360.
- Stumbo TA, Merriam S, Nies K, Smith A, Spurgeon D, Weir JP. The effect of hand-grip stabilization on isokinetic torque at the knee. *J Strength Cond Res.* 2001;15:372-377.
- Carregaro RL, Gentil P, Brown LE, Pinto RS, Bottaro M. Effects of antagonist pre-load on knee extensor isokinetic muscle performance. *J Sports Sci.* 2011;29:271-278.
- Drouin JM, Valovich-mcLeod TC, Shultz SJ, Gansneder BM, Perrin DH. Reliability and validity of the Biodex system 3 pro isokinetic dynamometer velocity, torque and position measurements. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91:22-29.
- Parcell AC, Sawyer RD, Tricoli VA, Chivevere TD. Minimum rest period for strength recovery during a common isokinetic testing protocol. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:1018-1022.
- Schroeder CA, Balfe DL, Khan SS, Mohsenifar Z. Airflow limitation and breathing strategy in congestive heart failure patients during exercise. *Respiration.* 2003;70:137-142.
- Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. *Circulation.* 1990;81:518-527.
- Balady GJ, Williams MA, Ades PA, et al. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation.* 2007;115:2675-2682.
- Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic

- and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91:1725-1731.
22. Yan AT, Bradley TD, Liu PP. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of congestive heart failure. *Chest*. 2001;120:1675-1685.
 23. Lalande S, Luoma CE, Miller AD, Johnson BD. Effect of changes in intrathoracic pressure on cardiac function at rest and during moderate exercise in health and heart failure. *Exp Physiol*. 2012;97:248-256.
 24. Lalande S, Johnson BD. Breathing strategy to preserve exercising cardiac function in patients with heart failure. *Med Hypotheses*. 2010;74:416-421.
 25. Grace MP, Greenbaum DM. Cardiac performance in response to PEEP in patients with cardiac dysfunction. *Crit Care Med*. 1982;10:358-360.
 26. Pinsky MR, Matuschak GM, Klain M. Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J Appl Physiol*. 1985;58:1189-1198.
 27. Lima Eda S, Cruz CG, Santos FC, et al. Effect of ventilatory support on functional capacity in patients with heart failure: a pilot study. *Arg Bras Cardiol*. 2011;96:227-232.
 28. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, Lam CS, Redfield MM. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2010;3:588-595.
 29. Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *J Appl Physiol*. 1998;85:609-618.
 30. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *J Appl Physiol*. 1997;82:1573-1583.
 31. Hill JM. Discharge of group IV phrenic afferent fibers increases during diaphragmatic fatigue. *Brain Res*. 2000;856:240-244.
 32. Callegaro CC, Ribeiro JP, Tan CO, Taylor JA. Attenuated inspiratory muscle metaboreflex in endurance-trained individuals. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;177:24-29.

ANEXO 3 – Exemplo da análise da Frequência Mediana através do *software* MatLab[®] entre as intervenções SV (imagem à esquerda) e BV (imagem a direita).

